

衛生福利部食品藥物管理署委辦計畫
「推動新興生醫產品 GMP 評鑑符合性計畫」

新興生醫產品 GMP 訓練活動(7)、(8)

日期：民國 106 年 10 月 19 日

主辦單位：衛生福利部食品藥物管理署

承辦單位：(TPDA) 社團法人中華無菌製劑協會

講 師 資 料

林明德 副總經理/瑞安大藥廠(股)公司

John Ng, COO/ TESSA Therapeutics Pte Ltd

殷本惠 博士/台北榮民總醫院細胞治療核心實驗室

盧映谷 經理/艾默生物醫學股份有限公司

秦福壽 GMP 顧問/社團法人中華無菌製劑協會

時 間 表

時 間	內 容	講 師
8:30-9:00	報 到	
9:00-9:10	長 官 致 詞	TFDA 風管組代表
9:10-10:30	➤ GMP 廠房級區設計及驗證原則	瑞安大藥廠 林明德副總
10:30-10:50	休 息	
10:50-12:10	➤ Overview of Tessa's US FDA Phase III trial ➤ Operational challenges of running an autologous T cell therapy Phase III trial ➤ Considerations for building a cGMP facility for commercialisation	John Ng, TESSA
12:10-13:10	午 餐	
13:10-14:30	➤ 輔導訪查分享	榮總核心實驗室 殷本惠博士 & 艾默生醫 盧映谷經理
14:30-14:50	休 息	
14:50-15:50	➤ 細胞治療產品製造常見 GMP 議題探討	TPDA 秦福壽 GMP 顧問
15:50-16:10	交 流 討 論	TFDA 風管組 代表及講師
16:10-16:30	課 後 測 驗	

目 錄

頁次

- ◆ GMP廠房潔淨室設計及驗證原則..... A-1
- ◆ 台北榮民總醫院細胞治療核心實驗室GMP輔導訪查分享..... B-1
- ◆ 艾默生物醫學GMP輔導訪查分享..... C-1
- ◆ 細胞治療產品製造常見GMP議題探討..... D-1

The Principle of Cleanroom Design and Qualification

GMP廠房潔淨室設計及驗證原則

瑞安大藥廠股份有限公司
副總經理 林明德 藥師
2017年10月19日

The Principle of Cleanroom Design and Qualification

Contents

- **What is a Cleanroom?**
- **Regulatory Framework-Standards**
- **Cleanroom Design Features and Capabilities**
- **Cleanroom Design Considerations**
- **Protection Consideration for Product and Personnel**
- **Cleanroom Design in 10 Easy Steps**
- **Cleanroom Qualification**
- **Performance Qualification**
- **In Summary**

What is a Cleanroom?

「Cleanroom」：

係指具封閉性隔離規劃、設計及建造之作業場所內，具有嚴格污染控制要求的受控環境(Controlled Environments)，其內空氣的供應(Air supply)、空氣分佈(Air distribution)、供應空氣的過濾(Air filtration)、建構的材料(Construction materials)、機器設備(Equipments)以及人員(Personnel)，均被管理及操作作業程序皆加以規範以控制其空氣污染，其空氣浮游微粒的濃度，被控制在一特定之潔淨度標準，以符合EU (PIC/S) GMP及ISO 14464-1適當潔淨度等級的標準。如 Class100(Grade A)至Class 100,000 (Grade D)，以及溫、濕度、氣流流動模式與震動噪音等環境因素控制稱之。

Regulatory Framework-Standards

- **Pharmaceutical Regulations in Taiwan**
 - 藥事法、藥物製造工廠設廠標準、藥物優良製造準則及西藥藥品優良製造規範。(第一部、附則)(2017.09.28新公告)
- **cGMP空調系統確效作業指導手冊(民國九十一年八月公告)**
- **US FDA Guidance for Industry, Sterile Drug products produced by Aseptic processing- cGMP (Sep.2004)**
- **PIC/S: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (PartI、 Annexes 1,2,11,14,15,20)(PE009-13) (1 January 2017)**
- **Eu Guidelines for GMP for Medicinal Products for Human and Veterinary Use) Annex 15:Qualification and Validation, Requalification and Monitoring.**
- **WHO GMP for Sterile Pharmaceutical Products(Annex 6)**
- **WHO GMP for Biological Products(Annex 2)**
- **ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide Volume 3:Sterile Manufacturing Facilities (Jan.1999)**
- **Volume 5:Commissioning and Qualification(Mar.2008)**

Regulatory Framework-Standards

- **EN/ISO 14644: Cleanrooms and associated controlled environments (ISO 14644-1~ISO14644-10 & 12)**
- **EN/ISO 14698: Biocontamination control and Evaluation**

EN/ISO 14644 Cleanrooms and associated controlled environments

No.	Document Guideline	Published year	Retrieved year
ISO 14644-1	Classification for air cleanliness	1999	2008
ISO 14644-2	Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1	2000	2008
ISO 14644-3	Metrology and Test Method	2005	2008
ISO 14644-4	Design, Construction and start-up	2001	2008
ISO 14644-5	Cleanroom operations	2004	2008
ISO 14644-6	Vocabulary(Terms, Definitions & Units)	2007	2008
ISO 14644-7	Separative devices(clean air hoods, glove boxes, Isolators and mini-environments)	2004	2008
ISO 14644-8	Classification of airborne molecular contamination	2006	2008
ISO 14644-9	Classification of Surface Cleanliness by Particle Concentration	2012	-
ISO 14644-10	Classification of Surface cleanliness by Chemical Concentration	2013	-
ISO 14644-12	Specifications for monitoring of air Cleanliness by Nanoscale Particle Concentration	2017	-

The Principle of Cleanroom Design and Qualification

EN/ISO 14698 Cleanrooms and associated controlled environments

No.	Document Guideline	Publiced year	Retrieved year
ISO 14698-1	Biocontamination control : General Principles and Methods	2003	-
ISO 14698-2	Biocontamination control : Evaluation and interpretation of Biocontamination Data	2003	-
ISO 14698-3	Biocontamination Control: Methodology for Measuring Efficiency of Cleaning Inert Surfaces	2017	-

The Principle of Cleanroom Design and Qualification

Cleanroom Design Features and Capabilities

- Low velocity vertical laminar air flows to maximize cleanroom effectiveness and efficiency
- Uniform temperature and Humidity Control and distribution for maintaining cleanroom environment Specifications.
- Floor to ceiling clear viewing panels provide improved operator and manufacturing visibility
- Establish environmental systems for tight temperature and Humidity requirements.
- Proprietary energy saving system to reduce your operation costs.
- Provide complete design specifications for cleanroom as follows:
 - Comply with PIC/S GMP requirements
 - The flows of personnel 、Material 、Equipment 、Product 、Waste and Air
 - Architectural design and construction for plant Layout
 - HEPA FFU specification and structure
 - Cleaning approach and maintenance
 - Process heat load and Exhaust requirements
 - Temperature/Humidity requirements
 - Qualification protocol, worksheet and Final Report(I/O/PQ)
 - Building Management System(BMS) and Alarm Control System(ACS)

Cleanroom Design Considerations

◆ Cleanroom Operators:

It's best to consult everyone and anyone who will have a hand in working within the cleanroom, this includes maintenance and IT departments, which may need to maintain the cleanroom's functionality, as well as production teams working within the cleanroom and what their requirements for their role are.

Cleanroom Design Considerations

◆ Cleanroom Classification:

You will want to make sure your cleanroom is not over-specified for your work, as the cleanroom will need to be consistently maintained to its classification, which can get more expensive the lower the ISO and EU (PIC/S) GMP grade. This is a crucial decision in investing in a cleanroom, so it's important to get it right. By taking the appropriate measures of step one, you should be able to gauge what's needed from those who will be working with the cleanroom.

Cleanroom Design Considerations

◆ Cleanroom Classification:

WHO EU PIC/S GMP	ISO 14644-1 STD	Maximum Permitted Airborne Particle Concentration						U.S. FEDERAL STANDARD 209E (Particles/ft³)
		Maximum Permitted number of particles/m³ equal to or greater than the tabulated size						
Grade	ISO	≥0.1µm	≥0.2µm	≥0.3µm	≥0.5µm	≥1.0µm	≥5.0µm	
	1	10	(2)2.37	1.02	0.35	0.083	0.0029	
	2	100	(24)23.7	10.2	(4)3.5	0.83	0.029	
	3	1,000	237	102	35	(8)8.3	0.29	class1
	4	10,000	2,370	1020	352	83	2.9	class 10
A	5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	20	class100
B	6	10×10 ⁵	237,000	102,000	3,520	8,320	29	Class1,000
C	7	10×10 ⁶	237×10 ⁴	102×10 ⁴	352,000	83,200	2,900	class10,000
D	8	10×10 ⁷	237×10 ⁵	102×10 ⁵	352×10 ⁴	832,000	29,000	class100,000
	9	10×10 ⁸	237×10 ⁶	102×10 ⁶	352×10 ⁵	832×10 ⁴	290,000	Room air

Cleanroom Design Considerations

◆ Surfaces :

Are the materials selected for the walls, floors, and surfaces within your cleanroom compatible with the type of cleaning agents you regularly use?

◆ Protrusions and Outcrops:

You will want to consider the space in which your cleanroom will be housed: is there anything sticking out from the walls or ceiling? Common fixtures include: power sockets, lights, smoke detectors, and built in shelving.

Cleanroom Design COnsiderations

◆ Power sourcing:

Your existing electrical infrastructure will need to be checked to make sure it can handle the additional load requirements set by your cleanroom, as well as enough power to handle any additional expansion in the future. Map out where your power points in the room are, and plan to align your equipment accordingly. All power points should be recessed in the wall with no sharp edges as not to compromise the integrity of the cleanroom.

Cleanroom Design COnsiderations

◆ Containment:

Usage of the cleanroom needs to be considered when choosing components such as clean versus dirty corridors, airlocks, etc.

Cleanroom Design Considerations

◆ HVAC ducts:

HVAC ducts should not be internally insulated or, if they are, the insulation needs to be made from Mylar or Melinex to avoid particulate contamination. You will want to consider if there are any other sources of particle contamination and remove as many as possible from the environment.

Cleanroom Design Considerations

◆ Specialized equipments:

Your cleanroom specifications will need to take into consideration any and all equipments that will be housed in the room, as well as clearances for doorways.

Cleanroom Design Considerations

◆ Lighting:

Lighting controls should be located with ease of access outside the cleanroom itself, and should be adequate to task. Ensure that exit and emergency lighting are available in and out of the cleanroom in case of an emergency or power cut.

Cleanroom Design Considerations

◆ Gowning rooms:

Have you considered the need for gowning and de-gowning rooms? Do you have the space to accommodate a changing area, as well as multiple personnel occupying it at one time?

◆ Waste flow:

Consider all forms of waste that will be produced in and around the cleanroom, including used garments.

Cleanroom Design Considerations

◆ Windows:

Have you planned for viewing windows so personnel within the cleanroom can be supervised?

◆ Security:

Cleanrooms can be fitted with electronic access controls to provide enhanced clearance security, and you may want to consider installing CCTV (Closed-Circuit Television) cameras outside of the cleanroom.

Protection Consideration for Product and Personnel

- ❖ Areas for the manufacture of Biopharmaceuticals, where Biopharmaceutical starting materials and products utensils, primary packaging materials and equipment are exposed to the environment, should be defined as “clean areas”, “clean zones”, controlled areas “ or “ cleanrooms”.**
- ❖ The achievement of a particular clean area condition depends on a number of criteria that should be addressed at the design and qualification stages. A suitable balance between the different criteria will be required in order to create an efficient clean area.**
- ❖ Reference: WHO Technical Report Series, No.961,2011**

Annex 5:

「Supplementary guidelines on GMP for Heating , Ventilation and Air-conditioning Systems for Non-sterile Pharmaceutical dosages forms.」

Protection Consideration for Product and Personnel

- ❖ Some of the basic criteria to be considered which affects room cleanliness should include:
- building finished and structure
 - air filtration
 - air change rate or flushing rate
 - room pressure
 - location of air terminals and directional airflow
 - temperature
 - relative humidity
 - material flow
 - personnel flow
 - gowning procedures
 - equipment movement
 - process being carried out (open or closed system)
 - outside air conditions
 - occupancy
 - type of product
 - cleaning Standard Operating Procedures(SOPs)

Cleanroom Design in 10 Easy Steps

- Step One : Evaluate Layout for Personnel /Material / Equipment/ Products / Waste and Air Flow**
- Step Two : Determine Space Cleanliness Classification**
- Step Three : Determine Space Pressurization**
- Step Four : Determine Space Supply Airflow**
- Step Five : Determine Space Exfiltration Flow**
- Step Six : Determine Air Balance**
- Step Seven : Assess Remaining Variables**
- Step Eight : Determine Mechanical System Layout**
- Step Nine : Perform Heating/Cooling calculations**
- Step Ten : Fight for Mechanical Room Space**

Cleanroom Qualification

- **Overview:**

The first step in both types of Qualification, Prospective and Retrospective, is always the preparation of a Qualification Master Plan(QMP). Including Protocol, Worksheet ,Final Report and Certification.

Qualification Approach

- ◆ **Qualification Project**

- **Planning –SMF, VMP & QMP**
- **Specification – URS, FS, DS, DQ**
- **System Build / Implementation – FAT / SAT & Commissioning**
- **Verification – IQ, OQ,PQ,RQ & MQ**
- **Reporting – Summary & Recommendation, Final Report**

- ◆ **Qualification Documentation:**

- **Protocol – D/I/O/P/R/MQ**
- **Worksheet – D/I/O/P/R/MQ**
- **Final Report**
- **Certification**

Cleanroom Qualification

◆ **Design Qualification(DQ):**

- **Relying on the QMP as a framework, Design Qualification (DQ) is the first step in examining whether the cleanroom facility meets PIC/S GMP guidelines.**
- **The cleanroom shell (walls, ceiling, and floor with their respective fittings), the ventilation system and its control and regulation technology, ducts with installations, as well as all qualifiable systems defined in the QMP are all part of the scope of the DQ, In addition to checking PIC/S GMP requirements.**

Cleanroom Qualification

◆ **Design Qualification(DQ):**

- **The DQ also tests whether the cleanroom facility complies with other regulations such as EN/ ISO 14644 or VDI 2083 and with the User Requirements Specification (URS).**
- **All resulting requirements should be collected in a checklist as part of the DQ plan.**
- **The checklist is then used to verify the planning documentation. Risk analysis is another component of the DQ, scrutinising the entire system for possible errors or weak points.**

Cleanroom Qualification

◆ **Design Qualification(DQ):**

- In working through the checklist and assessing the cleanroom facility by performing a risk analysis, the DQ report establishes a clear position with regards to the planned cleanroom facility. Early scrutiny of the planning documentation during DQ will show up deficiencies in planning.
- Planning deficiencies discovered during subsequent stages of the project such as the start of construction works, commissioning or acceptance would be far more resource and cost intensive.

Cleanroom Qualification

◆ **Installation Qualification(IQ):**

- Installation Qualification (IQ) ensures and documents that the cleanroom facility was installed to normative and User Requirements Specification.
- An IQ is carried out after construction, usually after technical approval of the cleanroom facility. In a first step, the supplier's as-built documentation is compared with the planning documentation checked during the DQ.
- This assessment will establish whether the installed cleanroom facility was built to plan and requirements. During this step, we also check whether the as-built documentation is complete and free from errors.

Cleanroom Qualification

◆ Installation Qualification(IQ):

- In a second step, we check whether the cleanroom facility itself was built to as-built specification and whether execution is to PIC/S GMP guidelines.
- A risk analysis is useful to evaluate any discrepancies found.

Cleanroom Qualification

◆ Installation Qualification(IQ):

- Some of the requirements for manufacturing areas that will be tested during IQ are, for example:
 - Inside surfaces should be smooth, free from cracks, damages and open joints
 - Surfaces should not emit particles and be easy to clean and disinfect
 - Surfaces should be impervious to cleaning and disinfecting agents
 - The ventilation system should not have a negative influence on the product and the processes
 - The ventilation system should not produce any particles and should effectively dilute particle concentration or displace particles

Cleanroom Qualification

◆ Operational Qualification(OQ):

- **Operational Qualification (OQ) should document that the cleanroom facility and its components operate as expected in the areas of intended operation.**
- **The OQ plan should contain checklists for functional testing. Among the inspection points are, for example, function and safety check of the ventilation system and the cleanroom (e.g. airlock control and access controls) as well as functional check measurements in an “at rest” state.**

Cleanroom Qualification

◆ Operational Qualification(OQ):

- **For these measurements, PIC/S GMP guidelines define the two states “at rest” and “in operation”. The “at rest” state is “the condition where the installation is installed and operating, complete with production equipment but with no operating personnel present.” In contrast, the “in operation” state is “the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working.” PIC/S GMP guidelines specify requirements for the classification measurements of air purity in the respective cleanroom classes A to D.**

Cleanroom Qualification

◆ Operational Qualification(OQ):

- **“Only trained personnel” using calibrated measuring systems shall be used for the measurements. As during the previous qualification phases, possible deviations and defects may have to be evaluated in a risk analysis during OQ.**

Cleanroom Qualification

◆ Performance Qualification(PQ):

- **During Performance Qualification (PQ), the end user verifies whether the cleanroom facility and its parts,
“as connected together, can perform effectively and reproducibly, based on the approved process method and product specification.”**

Cleanroom Qualification

◆ Performance Qualification(PQ):

- Tests must be done with production materials, qualified substitutes or simulated products. PQ of a cleanroom facility is generally limited to “in operation” testing, checking whether the cleanroom facility adheres to the specified parameters even at full capacity, that is with the intended number of personnel and with production cleanroom facilities running.

Cleanroom Qualification

◆ Performance Qualification(PQ):

- In addition to particle measurements, microbiological conformity tests are also required. As with all previous phases of qualification, the results of the PQ will be recorded in a report. Only after successful PQ of the cleanroom facility can process validation begin.

Performance Qualification Approach

- ◆ **Cleanroom Qualification and HVAC System**
Qualification are two different things but most of the tests are Same because HVAC System is qualified by its performance as quality of the area.
- ◆ **Qualification document of the HVAC System and the cleanroom should be prepared separately.**
cleanroom can be qualified by applying following tests:
 - Air Supply Capacity
 - Air Velocity / Uniformity
 - Air Change Rate
 - Air Flow Pattern
 - HEPA Filter Integrity Test
 - Pressurization Test
 - Unidirectional Air Flow
 - Particle Count
 - Temperature & Humidity
 - Recovery Test
 - Microbiological counts
 - Noise Level & Vibration

Performance Qualification Approach

- ◆ **ISO 14644-2 describes the type and frequency of testing required to conform to certain Standards**
 ◎Required Testing(ISO 14644-2)

Schedule of Tests to Demonstrate Continuing Compliance			
Test Parameter	Class	Maximum Time Interval	Test Procedure
Particle Count Test	≤ ISO 5	6 Months	ISO14644-1 Annex A
	> ISO 5	12Months	
Air Pressure Difference	All Classes	12Months	ISO14644-1 Annex B5
Air flow	All Classes	12 Months	ISO 14644-1 Annex B4

◎Optional Testing(ISO 14644-2)

Schedule of Additional Option Tests			
Test Parameter	Class	Maximum Time Interval	Test Procedure
Installed Filter Leakage	All Classes	24 Months	ISO14644-1 Annex B6
Containment Leakage	All Classes	24Months	ISO14644-1 Annex B4
Recovery	All Classes	24Months	ISO14644-1 Annex B13
Air flow visualization	All Classes	24Months	ISO 14644-1 Annex B7

Cleanroom Qualification

◆ Qualification Final Report:

- Once all measures defined for all the qualification phases have been dealt with, the user can conclude the cleanroom facility's qualification with a final qualification report, summarising the results of all qualification phases (DQ, IQ, OQ & PQ).
- A short explanation of the reasons is given for any changes (Change Control). Critical deficiencies must be rectified before the final qualification report can be approved, non-critical deficiencies can be rectified later.

Cleanroom Qualification

◆ Qualification Final Report:

- However, the company must ensure that the rectification of deficiencies is continued after approval. The Qualification Final Report should also include documentary evidence including all documents prepared during qualification and it should clearly state the qualification status of the cleanroom facility.

In Summary

- **Scale of operations, process complexity, duration, automation, and open- VS. closed-system processing all have major impact on cleanroom facility design. Understanding Regulations, Product and process characteristics and requirements is essential to successful cleanroom facility design and Qualifications.**

THE END

“Thanks for your Listening”



瑞安大藥廠股份有限公司
林明德 副總經理

ATMP GMP輔導訪查分享

臺北榮民總醫院 醫學研究部
細胞治療核心實驗室
106/10/19

輔導前準備

- 申請準備
- 合作團隊
- 文件準備

當天流程

- 簡報
- 設施訪查
- 文件審閱
- 交流討論

輔導後檢討

- 建議事項
- 改善規畫
- 心得感想

人體細胞組織優良操作規範 GTP

一、總則

二、品質計畫之建立與維持

三、組織與人員

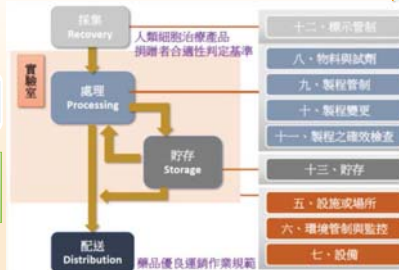
四、作業程序

製造
manufacture

十五、記錄

十六、追蹤

十八、附則



十七、怨訴檔案

臺北榮民總醫院

3

西藥藥品優良製造規範 GMP

第一部

一、品質管理 / 九、自我查核

二、組織與人事

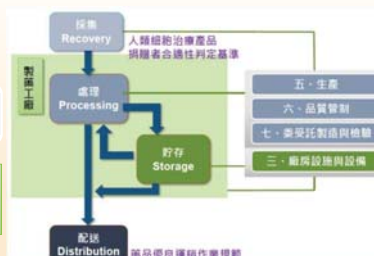
五、生產

製造
manufacture

四、文件

八、申訴與產品回收

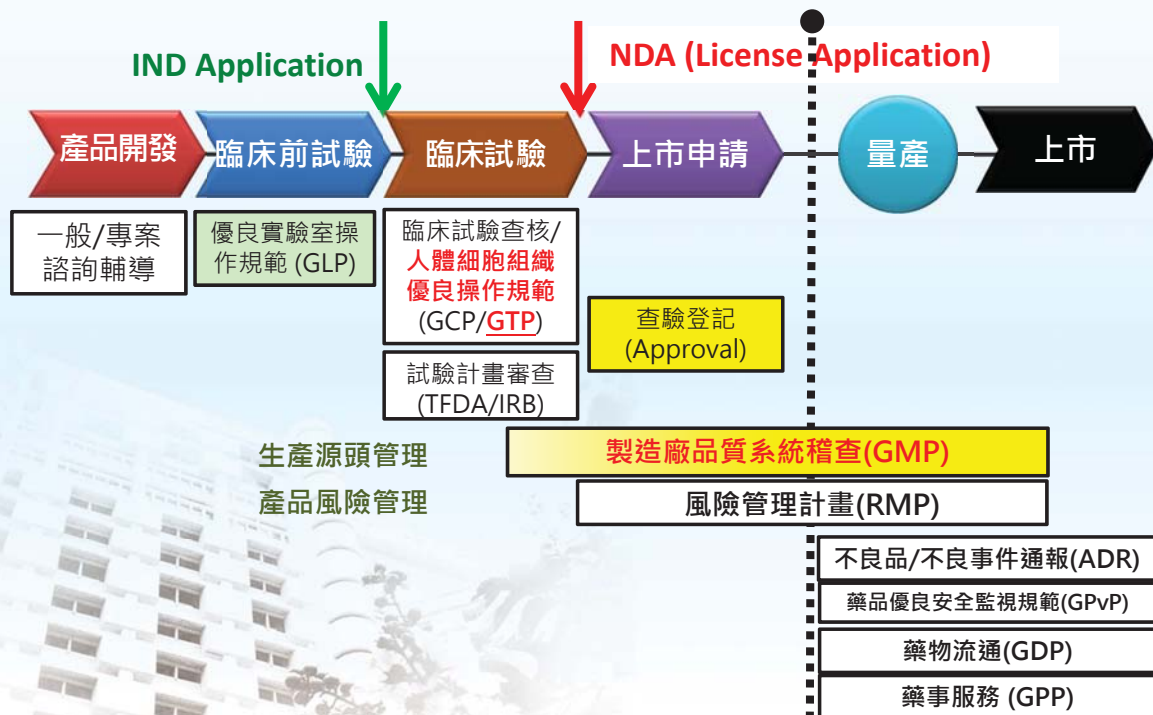
附則



臺北榮民總醫院

4

細胞治療產品之全生命週期管理



參考TFDA資料

台北榮民總醫院

5

維持現狀

申請輔導

已符合需求

未來趨勢

資料公開

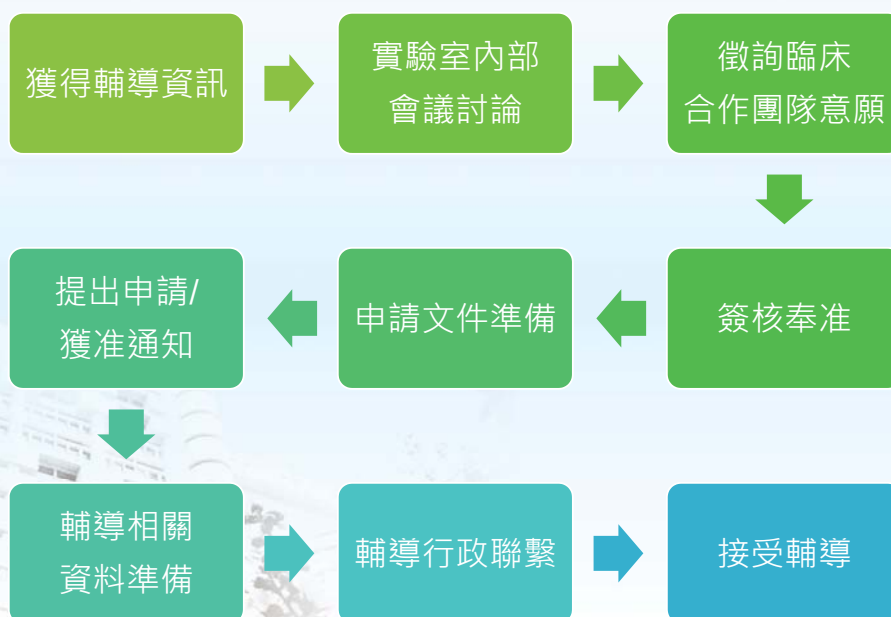
取得證書

品質政策

台北榮民總醫院

6

輔導前準備



輔導相關資料準備

製藥工廠基本資料 (Site Master File, SMF)

生產區配置圖 (標示潔淨度分級、氣流、人流及物流)

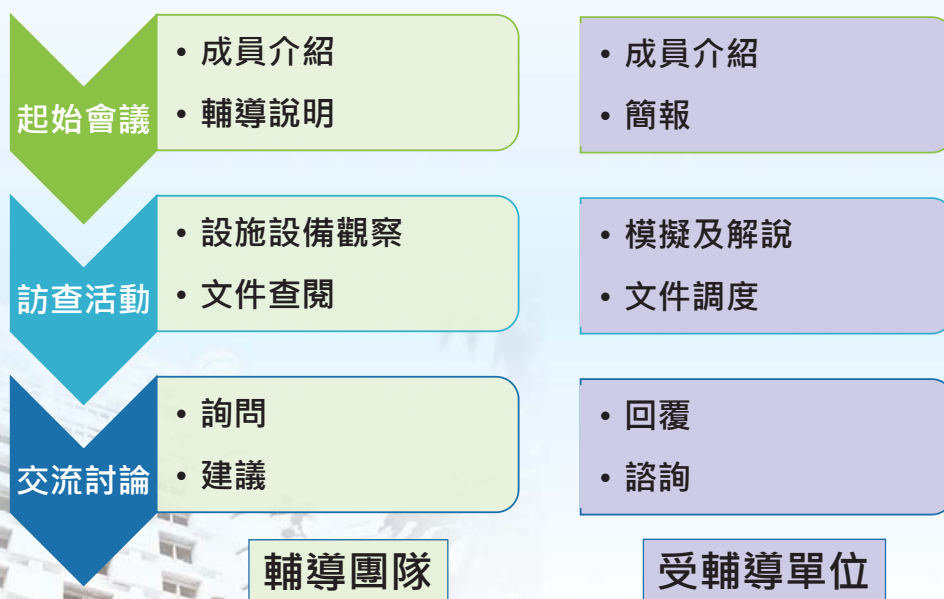
生產設備一覽表

分析設備一覽表

標準作業程序(SOP)一覽表

確效作業整體計畫書

輔導流程



簡報重點

- 設施介紹
 - 平面圖 / 潔淨度、氣流、人流、物流
 - 儀器配置
- 組織人事
 - 組織架構圖
 - 工作職掌 (及任用資格)
- 生產製程
 - 原物料管理
 - 生產流程
 - 分析品管項目及採集點
 - 放行標準
- 品質管理
 - SOP總攬
 - 確效計劃
 - (風險評估)

輔導建議

- 生產製程管理是GMP的核心
- 整體確效計劃
- 風險評估制度建立
- 藥品製造許可GMP檢查涵蓋範圍
- 環境潔淨度/品管儀器管理要求
- 組織架構
- 品質文件/SOP加強

GMP輔導 藥品製造許可GMP檢查

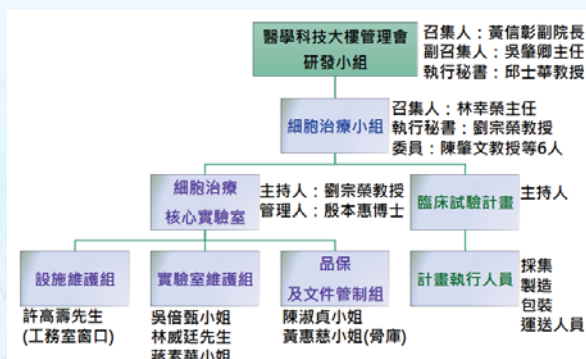
藥事法第57條

- ◆製造藥物，應由藥物製造工廠為之；藥物製造工廠，應依藥物製造工廠設廠標準設立，並依工廠管理輔導法規定，辦理工廠登記。但依工廠管理輔導法規定免辦理工廠登記，或經中央衛生主管機關核准為研發而製造者，不在此限。
- ◆藥物製造，其廠房設施、設備、組織與人事、生產、品質管制、儲存、運銷、客戶申訴及其他應遵行事項，應符合藥物優良製造準則之規定，並經中央衛生主管機關檢查合格，取得藥物製造許可後，始得製造。

GMP輔導 藥品製造許可GMP檢查

- 目的？
 - 為研發而製造
 - 為產品上市而製造
- 申請範圍
 - 建議全設施範圍
 - 對其他借用單位管理要求？
- 醫院其他單位配合接受訪查
 - 血庫
 - 病理檢驗部

GMP輔導 組織架構



GMP輔導 環境潔淨度/品管儀器管理

等 級	每立方公尺等於或大於下述粒徑之微粒的最大容許量			
	靜態		動態	
	0.5 μm	5.0 μm	0.5 μm	5.0 μm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520 000	29,000
D	3,520,000	29,000	未界定	未界定

靜態：指該生產設施已完成生產設備之安裝並在運轉中，但無操作人員在場的狀態。

動態：指設備已於操作狀態中運轉，且有特定人數執行操作。

無法持續監控

WHO GMP	US 209E	US Customary	ISO/TC (209) ISO 14644	EEC GMP
Grade A	M 3.5	Class 100	ISO 5	Grade A
Grade B	M 3.5	Class 100	ISO 5	Grade B
Grade C	M 5.5	Class 10 000	ISO 7	Grade C
Grade D	M 6.5	Class 100 000	ISO 8	Grade D

15

GMP輔導 環境潔淨度/品管儀器管理

• 品管儀器管理

如為公用儀器，須界定管理使用方法，確保儀器狀況符合規範



GMP輔導 品質文件/SOP加強

品質手冊
QM
程序書
QP
作業指導書
SOP
記錄表單
WS

品質管理系統強化
• 建立風險評估制度
• 整體確效計畫
• SOP涵蓋範疇檢討

硬體改善
• 友善工作環境
• 潔淨度分級界定
• 品管儀器管理

組織架構
• 加入生產部門
• 委託檢驗管理
• 工作執掌及任用資格制訂
• 人員教育訓練

安全：以病人福祉
與安全為優先
創新：支援新醫療技術
及產品之研發
服務：追求好還要再好的服務

改善規劃

- 品質管理系統強化
 - 建立風險評估制度
 - 整體確效計畫
 - SOP涵蓋範疇檢討
- 硬體改善
 - 友善工作環境
 - 潔淨度分級界定
 - 品管儀器管理
- 組織架構
 - 加入生產部門
 - 委託檢驗管理
 - 工作執掌及任用資格制訂
 - 人員教育訓練

心得感想

- 熟悉規範內容
- 風險評估內化



卡斯柏的癌症免疫治療經驗分享
紀錄個人抗癌歷程的心情及前往日本做免疫療法的經驗：希望更多病友可透過分享日本國立醫院的免疫療法資訊成功前往日本治療

部落格全站分類：醫療保健

 台北榮民總醫院

19



Acknowledgements

- 輔導團隊
 - 食藥署風險管理組：
王品蓉稽核員、吳佩純稽核員、邱筱婷稽核員
 - 新興生醫專家小組：
李世裕博士、林書仲顧問、秦福壽顧問、黃效民博士
 - 無菌製劑協會：
盧怡吟秘書長、林佩穎專員
- 臺北榮民總醫院
 - 細胞治療核心實驗室：
劉宗榮教授、蔣素華小姐、許高壽先生、吳倍甄小姐、陳淑貞小姐、林威廷先生
 - 臨床試驗計畫團隊：
林幸榮醫師、陳肇文醫師、黃柏勳醫師、柯雅雯小姐

新興生醫產品製造業者GMP輔導方案 輔導訪查經驗分享

艾默生物醫學股份有限公司

研究發展部 盧映谷 資深品保經理

2017/10/19

1

內容

背景說明



訪查經驗分享

* 艾默生醫簡介

- * 公司簡介
- * 細胞治療產品RegStem®
 - * 臨床試驗 I 期
 - * 人體細胞組織物製造流程之處理、貯存、標示、包裝及配送過程。
- * 管理系統
- * 設施與設備

* 新興生醫產品製造業者GMP輔導

- * 輔導方案與流程概況
- * 訪查員的建議
 - * 現況說明
 - * 預定改善



2

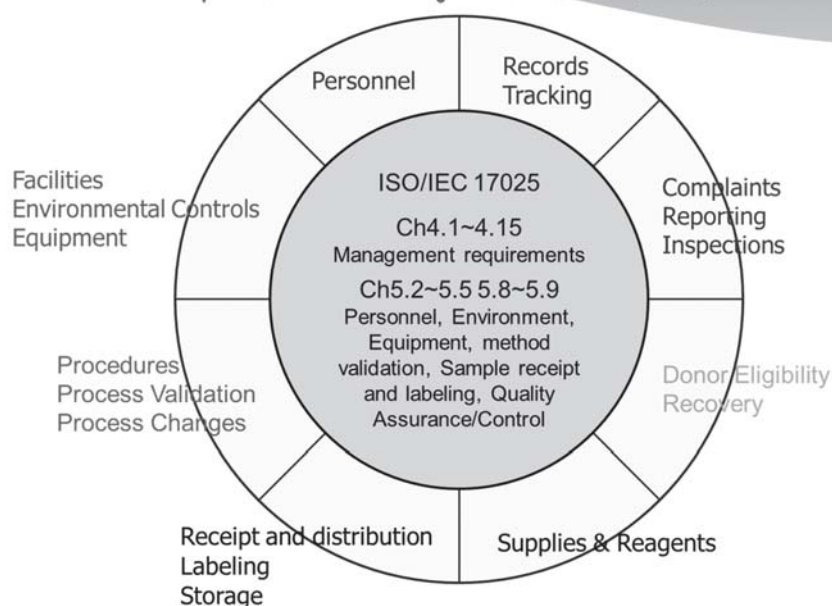
艾默生醫 公司簡介

- * EMO Biomedicine Corp. was founded in Taipei in 2004
- * EMO based on immunology and cell biology to develop the business
 - * Contract Testing/Analysis Service
 - * Two certifications for analysis service (ISO 17025)
 - * Testing Lab of TAF, from 2007
 - * Drugs and Cosmetics Testing Lab of TFDA , from 2009
 - * Contract Research Service
 - * Provide techniques of Immunology and Cell Biology for research
 - * Qualification as a Contract Research Organization (CRO) for Pharmaceuticals by Ministry of Economic Affairs, Taiwan, Since 2013
 - * Contract Development and Manufacturing Service (for Cell Products)

管理系統

Pink core: intersection between ISO/IEC 17025 and GTP (2004~)

Yellow area: specific articles just for GTP (2010~)

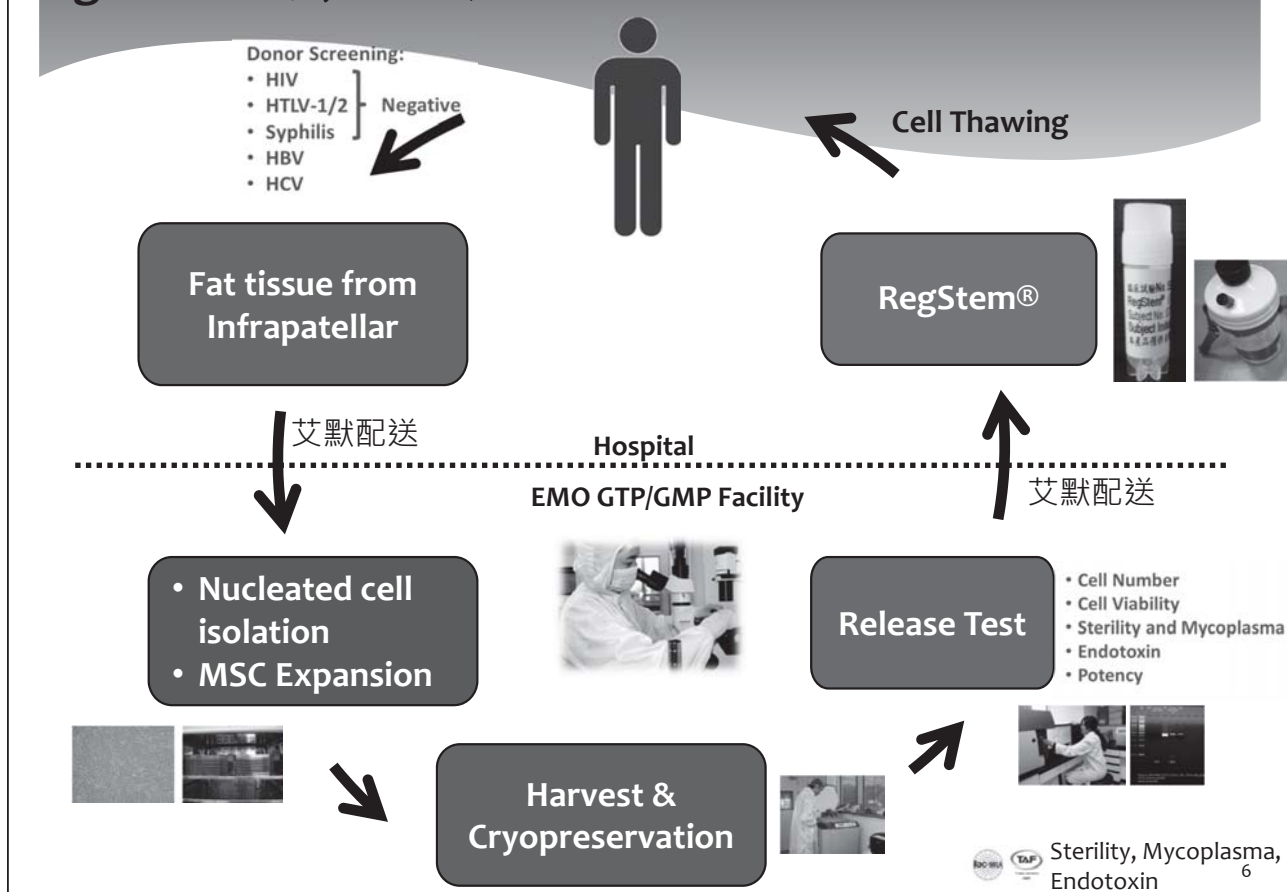


- * 四階文件
- * 紙本管理

RegStem[®]臨床試驗簡介

- * 試驗名稱：第I期臨床試驗—以自體間質幹細胞產品（RegStem[®]）治療膝關節退化性關節炎
- * GTP訪查：2016.09
- * 核准試驗執行：2017.06.27
- * 試驗進度：進行中

RegStem[®] 的製造流程





Laboratory of EMO

- * Testing Lab
 - * Testing / research service
- * Microbial Operating Area
 - * For sterility testing
- * Cell Product Manufacturing Area
 - * For human cell product

**Testing Lab
Microbial Operating Area**

ISO/IEC 17025:2005
Certificated by TAF & TFDA

**Cell Product
Manufacturing Area**

Clean Room 1~3
GTP compliance

**PIC/S
GMP**

7



細胞產品製造區

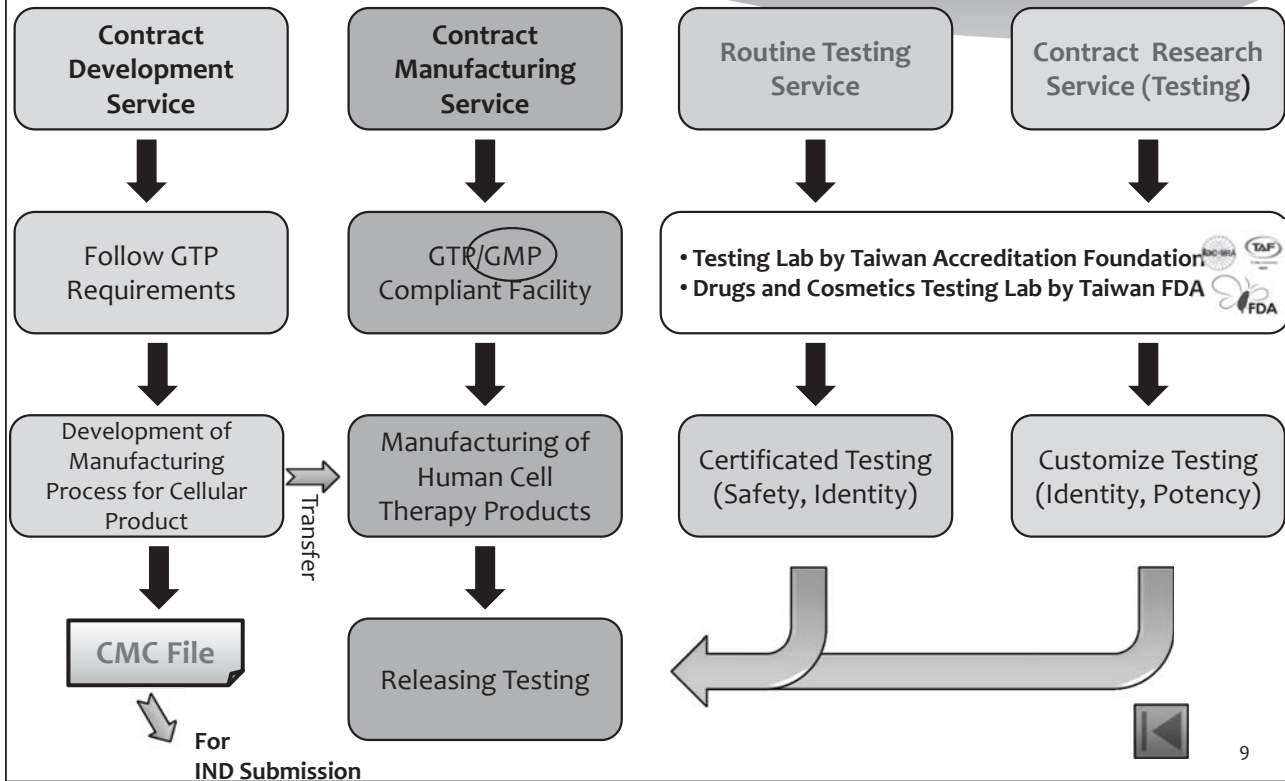
PIC/S GMP	Air Quality	Area
Grade A	ISO 5	BSC and CO ₂ incubator
Grade B	ISO 7	Clean Rooms Gowning Room-2 Buffer Rooms
Grade D	ISO 8	Gowning Room-1, 3 Preparation Room Cell Product Storage Room

8

Complete Services for Cell-based Product Development

Development/Manufacturing

Testing / Contract Research



	Contract Analysis/Testing Service	Brief Description	Preclinical Drug Ingredient Testing	Clinical Trial		Cell-based Product	Supernatant of Cell Culture	Drugs
				Whole Blood	Plasma Serum			
Safety Test	Mycoplasma Testing	PCR Method (TFDA Guidance)				● ● ● ●	● ● ● ●	
	Sterility Testing	TFDA Guidance				● ● ● ●	● ● ● ●	
	Endotoxin Testing	End-point and Kinetic Chromogenic Method (USP<85>)				● ● ● ●	● ● ● ●	● FDA
Phenotyping (Identity) Assay	Cell Surface Markers of Immune Cells	Whole Blood: CD45, CD3, CD4, CD8, CD56, CD19	●	● ● ● ●				
		Lymphocyte: CD45, CD3, CD4, CD8, CD56, CD19, NKG2D, CD16				● ● ● ●		
		Dendritic Cells: CD14, CD80, CD83, CD86, HLA-DR, CCR-7				● ● ● ●		
		γδT cell: CD3, Vγ9 TCR, CD27, CD45RA, CD69, NKG2D		●		●		
	Mesenchymal Stromal Cell (MSC) Phenotype	Others: PD-1, IDO		●		●		
		CD29, CD73, CD90, CD105, CD11b, CD19, CD34, CD45, HLA-DR (ISCT Proposed)				● ● ● ●		
		Hematopoietic Progenitor (CD34 ⁺) Cell Enumeration			●	●		
	Natural Killer Cell (NK) Cytotoxicity Assay	ISHAGE Guidelines (Single-Platform)		●		●		
	MCF-7 Cell Cytotoxicity Assay	NK Cell of Human PBMCs ; NK92 Cell Line	●	● ● ● ●		● ● ● ●		
	IDO Expression and Activity Assay	Determine the ability to kill MCF-7 cell line	●	●		●		
Biological Function Assay	PBMC Suppression Assay	Immunomodulatory Assay for MSC Cell Product: Determine IDO expression by flow and activity by kynurenine				●		
	Cell Proliferation/Cytotoxicity Assay	Immunomodulatory Assay for MSC Cell Product				●		
	Cytokine Gene Expression Assay (Method: Real-time PCR)	Human PBMC; 14 Cell Lines (Hep3B, IMR90, CA46, Jurkat)	●	●				
		IFN-γ, TNF-α, TGF-β, GM-CSF, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13 expressed in human PBMCs	●	●		●		
		IFN-γ, IL-2, IL-8 expressed in Jurkat cell (Immunostimulant Screening)	●					
		TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 expressed in U937 cell (Immunosuppressant Screening)	●					
	Cytokine Protein Expression Assay (Method: FlowCytometry or ELISA)	TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12p40, IgG, IgM, IgE released from human PBMC (ELISA)	●		●	●		
		TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 expressed in human PBMCs (Intracellular Staining)	●	●		●		
		IFN-γ, IL-2 expressed in Jurkat cell (Immunostimulant Screening)	●					
		TNF-α, IL-1β expressed in U937 cell (Immunosuppressant Screening)	●					

新興生醫產品製造業者 GMP輔導方案

- * 委託單位：衛生福利部食品藥物管理署
- * 執行單位：社團法人中華無菌製劑協會
- * 輔導範圍：
 - * 細胞處理、貯存等製程階段及前述作業內容所使用之廠房設施與設備
 - * 原則上一天完成
- * 輔導對象：
 - * 以自有細胞處理場所之機構/公司為主
 - * 以曾參與細胞治療臨床試驗並經GTP訪查者優先

11

新興生醫產品製造業者 GMP輔導方案

- * 依循標準：現行西藥藥品優良製造規範 (PIC/S GMP Guide)

- * 檢附資料：

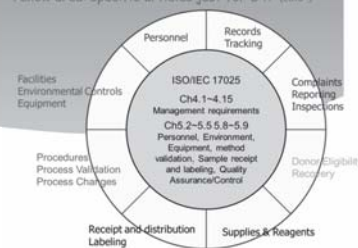
➡ * 製藥工廠基本資料 (Site master file, SMF)

- * 生產區配置圖
(標示潔淨度分級、空氣流向、人員及原物料動線)
- * 生產設備一覽表
- * 分析儀器設備一覽表

➡ * 確效作業整體計畫書

- * 細胞處理操作紀錄表
- * 標準作業程序(SOP)一覽表

Pink core: intersection between ISO/IEC 17025 and GTP
Yellow area: specific articles just for GTP (2010-)



12

輔導流程概況

- * 來訪人數預定8位(實際7位)
 - * TFDA科長
 - * TFDA稽查員二位(實際一位)
 - * 專家小組三位
 - * 無菌製劑協會人員二位
- * 分工三組，其中兩組預定分兩次進入潔淨室，每次是專家小組1位配TFDA稽查員1位(實際一次)
- * 艾默對應人員
 - * 組1：辦公室，主要負責品質管理
 - * 組2：辦公室，主要負責技術方面
 - * 組3：帶訪查員進入潔淨室

13

輔導流程概況

* 當日行程表(例)

時 段	內 容
10:00~10:15	1. 相互介紹 2. 公司簡介(投影片) 3. 本日日程確認
10:15~10:35	參觀實驗室
10:35~(11:35) ~12:00	1. 專家+稽查員入潔淨室-1st 2. 其他訪查員開始審查文件紀錄
12:00~13:00	午休一小時
13:00~(14:00)	1. 專家+稽查員入潔淨室-2nd 2. 其他訪查員繼續審查文件紀錄
(14:00)~15:30	訪查員繼續審查文件紀錄
15:30~16:00	委員開會整合意見
16:00~16:30	終場會議

- * 會後整合過程中訪查員提出之建議，提交予無菌製劑協會



14

訪查員的建議

硬體

- 廠房的整體設計

管理系統

- 組織與人員
 - 變更管制
 - 抽樣
- 偏差管理
- 確效與紀錄
- Clean-line
- 其他

15

建議-廠房的整體設計

- * 心得：PIC/S看的是整個廠房，最好整體來做規劃，包括進貨動線、(物料及產品的)品管動線、出貨動線等。

* 驗收區

現 狀	建 議
因大樓固有格局之故，驗收區空間有限	需預留空間供試劑檢驗抽樣樣品之保留 ◆ 最終產品樣品：保留至效期後至少一年 ◆ 原料樣品：產品放行後至少兩年

16

建議-廠房的整體設計

* 潔淨區

現 狀	建 議
外圍支援區域部份牆面利用大樓原有建築結構，非庫板	從最外面的入口開始，一直到出口結束，皆必須使用不掉塵且耐酸鹼的材質(庫板)
維持人流單向性，故最外層入室與出室的更衣室分開	沒有不符合，但近期的觀點，入室與出室的更衣室可設置同一間，唯需鑑定其風險性，以訂定管理規則，例如：出室、入室人員以時間差避開更衣時間。

17

建議-廠房的整體設計

現 狀		建 議
操作細胞的BSC位於ISO 7的背景環境		於BSC操作細胞時，背景環境須為Grade B
操作細胞之critical area (grade A)	背景環境 (潔淨室)	背景環境說明
BSC	grade B	- 小空間→較易達到grade B標準，且減少維護成本 - 只放BSC→離心機、培養箱、筆記電腦、顯微鏡之風扇皆為產塵主因，使環境難達grade B標準 - 不放備用耗材→減少清潔死角
Isolator	grade C (或 grade D)	- grade C較易達成 - 可放其他儀器

18

建議-管理-組織與人事

現 狀	建 議	附 註
為有效運用人力，艾默研發部以下未再分部門，但對自身工作不為最後之監督，目前符合ISO17025及GTP。	進行品管及生產工作（包括文件/紀錄審核及該工作主管）的人員應相互獨立，避免球員兼裁判的問題。	要申請GMP查驗時，工作須設法重新分配，以使品管及生產工作相互獨立。
核准放行人員為實驗室主管，未違反GTP。	核准放行人員，在一般藥廠稱監製藥師，代國家行監管之職，應獨立於生產部門，若實驗室主管同時為最後生產核准及品管核准人（生產報告及品管報告最後皆由實驗室主管簽核），又擔任核准放行人員，有球員兼裁判之嫌	PIC/S 2.5 高層管理者應任命關鍵管理人員，包括生產主管、品質管制主管，以及如果這兩個人中至少有一位不負責產品之放行時，為放行之目的所指定的被授權人。

關鍵管理人員 { 生產主管
品質管制主管
(核准放行人員) } 核准放行人員

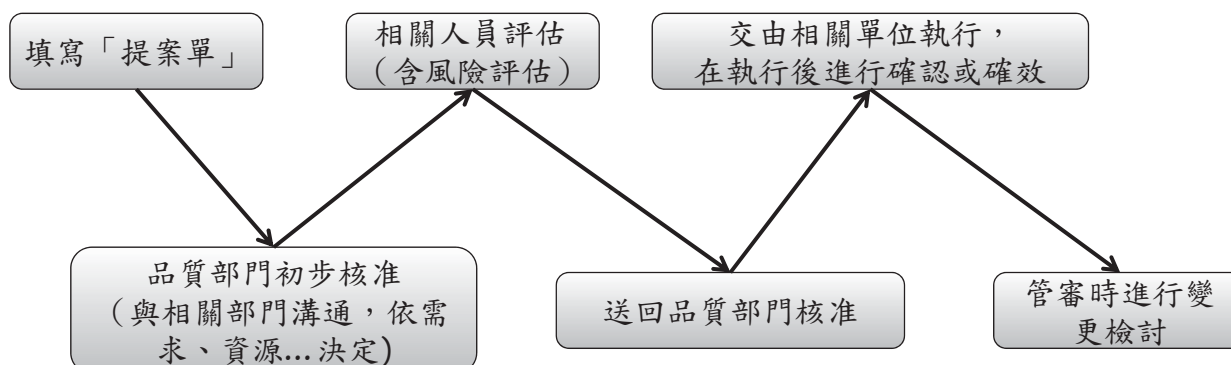


19

建議-管理-組織與人事、變更管制

現 狀	建 議
有變更管制流程	變更管制的流程可更完整

* 例如：液氮供應商變更、購置新儀器



20

建議-管理-組織與人事、抽樣

現 狀	建 議
• 原物料依據廠商提供之COA驗收 • 部份重要試劑執行品管驗收 • 產品由生產人員進行抽樣 • 未違反GTP，但未滿足GMP	◆ 原物料抽樣、最終產品抽樣→應以不同SOP進行規定執行人員及方法 ◆ 原物料抽樣：由QA人員執行 ◆ 製程中的產品抽樣： - 在品管採樣方面，若品管人員進入會違反入室人員上限，或導致其他負面影響，則 ➢ 採樣程序仍由品管部審核通過發行， ➢ 依此程序，生產人員經過良好的訓練及有訓練紀錄 ➢ 由一般生產人員執行採樣 ➢ 另由品管人員由觀察窗確認其正確執行。（包括產品採樣及落菌數監測等）

21

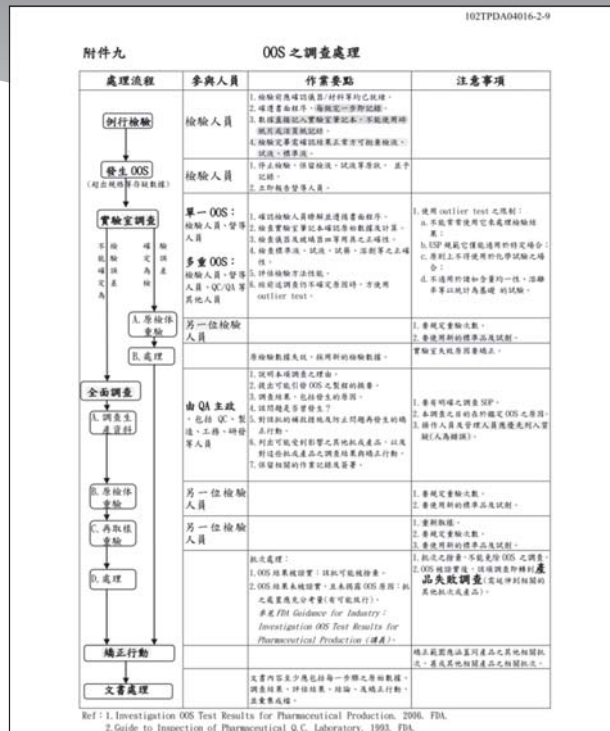
建議-管理-偏差管理

現 狀	建 議
艾默以「不符合事項管制及矯正」處理所有的偏差	建議將情況更進一步細分成(1)不合格品(2)超標(3)異常，分別有不同的處理程序(SOP)，並分別設計表單。 ◆ 不合格品： ➢ 進貨驗收不合格：退貨程序... ➢ 產品檢驗不合格：調查、檢討、是否重製... ➢ 抱怨後退貨的產品：回收機制、調查、檢討、是否重製... ◆ 超標：檢驗結果超標(Out-Of-Specification, OOS)，可參考MHRA及FDA對超標建議的處理方式以撰寫SOP，檢驗不合格一定要找到原因，不能只是檢驗到合格。 ◆ 異常：來自指令或作業程序的任何偏差，像滅菌時間多5分鐘是否有特定程序處理。

22

建議-管理-偏差管理

醫用氣體論壇(二) 課程講義(1) 附件九



23

建議-管理-確效、紀錄

現 狀	建 議
BSC每年進行確效，皆為紙本報告（紀錄）	重要事項要有確效佐證 ◆ BSC確效的氣流流向項目，要以動態操作之方式進行 例如：人員操作細胞實驗，旁邊以吹煙器吹入白煙，觀察煙霧流動方向是否沾染操作人員之物品，並以錄影留證
人員依護貝之protocol執行工作，將”數據”填寫在另一張空白表單	在步驟中若有特定量的指示，最好要讓人員記錄下來，以證明其確實按指示執行

24

建議-管理-Clean line的概念

現 狀	建 議
BSC使用完即清消，因不與細胞直接接觸，使用的分注器主機體清消後直接置於BSC中備用。	◆ BSC為生產線，需進行clean-line動作 ◆ 每次操作後BSC中所有物品皆應清空 ◆ BSC消毒完後，應該張貼消毒效期、消毒人等資訊。 ◆ 取出的物品進行清消，能滅菌就盡量滅菌。物品清消後需另外放置並註明狀態(可使用、清消人員、清消期限) ◆ clean-line前後皆需記錄 ◆ 於BSC操作前需確認前一次操作是否有殘留 ◆ 程序為：清除→進料→製作→清除

建議-管理-其他

- * 未來須更新的章節
 - * PIC/S GMP及GDP新版草案已公告，第一章及第七章之規定有明顯改變。(08.25)
 - * 2017.09.28正式版公告生效
- * 第七章之範圍擴大，原本只有「委受託製造與檢驗」，新版則為「委外服務」，包括設施/設備之維護、確效/校正、合約、品質協議，要有程序書。
- * 說明：新版ISO17025也將由「外包」改為「外部提供之產品與服務」

Thank You

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫

-新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

委辦單位：食品藥物管理署(TFDA)風險管理組

承辦單位：社團法人中華無菌製劑協會(TPDA)

1. 長官致詞 TFDA風險管理組長官
2. GMP廠房級區設計及驗證原則
3. Overview of Tessa's US FDA Phase III trial 、
Operational challenges of running an
autologous T cell therapy Phase III trial 、
Considerations for building a cGMP facility for
commercialization
4. 輔導訪查分享
5. 細胞治療產品製造常見GMP議題探討
6. 交流討論
7. 課後測驗

1

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫

-新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

細胞治療產品製造常見GMP議題探討

- 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A
- 106年「新興生醫產品GMP訓練活動」(1)、(2) Q&A
- 106年「新興生醫產品GMP訓練活動」(3)、(4) Q&A

TPDA秦福壽
2017.10.19

2

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

註：問題(Q)編號規則：Q-年度-PICS GMP章次或附則-流水號：

例：Q-105-2-1表示105年度第2章(組織與人事)之第1個問題；

Q-105-A15-2表示105年附則15(驗證與確效)之第2個問題。

• 106年「新興生醫產品GMP訓練活動」(1)、(2) Q&A

• 106年「新興生醫產品GMP訓練活動」(3)、(4) Q&A

註：問題(Q)編號規則：Q-年度-訓練活動場次-流水號：

例：Q-106-(1)、(2)-1表示106年度第(1)、(2)場次之第1個問題。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-2-1：

(1). 如果一個 ATMP 機構只有三、五個人，則如何區分QA/QC/生產/AP/藥師等的職責？

(2). PIC/S GMP規定藥品「生產與管制作業應予清楚界定」，應是意指明定(文件化)生產及管制作業及生產及管制作業必須分開。準此，若是為減少污染風險(減少操作以降低產品污染風險)，則抽樣可否由生產(細胞培養)人員進行？又，生產及品管人員可否是重複的人員？

A：QC/QA/生產/AP(Authorised Person(s))之職責請參見最新版PIC/S GMP (PE009-13)第2.5條至第2.9條，其中第2.6條規定「被授權人必須確保每一批次藥品已遵循國家有效法律及依照上市許可的要求進行製造與檢查」。另，監製藥師及管理藥師之職責請參見藥事法、藥師法及衛生主管機關相關公告。……

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

- 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-2-1：……

A：GMP之基本目的是在於確保藥品安全及有效，避免患者因使用藥品而造成危險。為有效達到GMP目的，對藥品品質之權責不能有球員兼裁判之情事，為GMP及其他各類品質管理系統之基本原則。準此，生產部門與品質管理部門之主管應相互獨立，不得相互兼任或代理。對於人員甚為精簡之組織機構，除應遵循生產部門與品質管理部門之主管應相互獨立之規定外，其餘人員應可酌情安排，惟須於人事組織圖上呈顯各職務(尤其是品質管理工作)，並依PIC/S GMP規定明訂所有員工之職務說明書。至於抽樣工作，基於前述原則，在潔淨室內的抽樣應可由室內生產人員在品管人員督導下依品管單位核定的抽樣方法代為抽樣，所抽取樣品交付品管人員；在非潔淨室內之原物料、等資材之抽樣，則應由品管人員為之。

5

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

- 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-2-2：

想了解放行人員資格是否一定要藥師或被授權人也可?簽名可以蓋章取代嗎?

A：依PIC/S GMP要求，「放行」可分為進料與中間產品之放行、及最終產品之放行；前者可由品質管制(品質管理)主管為之，後者則應由「最終產品放行被授權人(Authorized Person, AP)」為之。將公司內產品「放行(release)」供販賣、供上市、或供臨床試驗，即應由AP為之。PIC/S GMP要求AP應具足夠的適任資格(歐盟[EU]GMP對於QP[相當於PIC/S GMP的AP]之任用資格與權責及放行程序，則有非常詳盡的要求)，但沒有規定必須是藥師；所以依PIC/S GMP，AP並不一定需要是「監製藥師」。……

6

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-2-2：……?

A：……惟依我國藥師法、藥事法、及衛福部數次公告，製造業者之「監製藥師」有其法律責任；衛福部最近一次公告為「105.3.25，FDA風字第1041108460號：為確保藥品製造品質與消費者用藥與安全，西藥製造業者所聘用之監製藥師及被授權人員（AP），應具體落實藥品製造之監督管理及認可職責，請轉知所屬會員確實遵循，請查照。」可參考該等法規及公告以了解「監製藥師」與「AP」的異同。另，鑒於PIC/S GMP第一章「品質管理」之「原則」：「製造許可的持有者及被授權人員另有其他法律責任」，所以也可考量由監製藥師兼任AP。

至於簽名或蓋章，西方國家習慣以簽名表示負責，亞洲國家過去則習慣以蓋章方式為之。若採蓋章方式，則應有「印鑑表」等資料以資核對該「章」的正確性；若採簽名方式，則應有相當於「印鑑表」的「簽名表」以確認簽名者的身分(ID)。

7

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-2-3：

- (1). 新興生醫產品(細胞治療產品)批次核定與放行程序中，如果“藥品”配方、製造、品管須由監製藥師(權責)做核定，但監製藥師對細胞治療產品的核定是否反而有失部分專業性？
- (2). 現有之藥師訓練以小分子藥品為主，針對蛋白質藥品或細胞產品，藥師是否需要接受專業訓練？何種訓練可被認可？
- (3). 是否可根據細胞治療產品特性，儘快修改藥師法不要指定“監製藥師”，而是更符合資格的人員。在修改藥師法之前可否先擴增解釋“監製藥師”以符合需求？

A：……

8

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-2-3：……

A：1. PIC/S GMP對於最終產品批次核定與放行程序之要求，可參見PIC/S GMP第一部(衛福部，105年10月)第2.2條與第2.3條等條文、及製藥工廠基本資料(SMF)製備說明(行政院衛生署，100年4月)第2.2條。

2. 關於監製藥師對於監督藥品製造管理(包括最終產品之批次核定與放行)之法規職責，可參見「衛生福利部102年9月17日部授食字第1021150572號函」。

3. 關於監製藥師或管理藥師之設置，係依藥事法規定：藥品許可證持有者應為藥商，藥物製造或販售，需先取得製造業或販賣業藥商許可執照。向當地衛生主管機關申辦藥商許可執照時，需聘任藥師以符合資格。

4. 依前述法規要求，PIC/S GMP藥廠設置監製藥師及最終產品放行被授權人係屬法規要求。建議各公司明訂產品放行被授權人在品質管理系統組織圖上的位階與任用資格及權責，從而遴聘符合任用資格(依目前PIC/S GMP之規定，最終產品放行被授權人之任用資格不一定需具藥師資格)者並予「授權」以擔任最終產品放行被授權人。必要時，可遴聘多位最終產品放行被授權人，並區分其權責與權責代理之關係。

.....

9

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-2-3：……

A：……

5. 藥物產品與製造技術等方面日新月異，蛋白質藥品或細胞產品等新藥物之知識技術目前似乎尚未及時納入藥師訓練領域。建議各公司對於依法設置之監製藥師及/或管理藥師，應就其所任職務之資質需求予以一般或專業訓練。訓練之內容宜就各公司產品之相關法規、技術等實務而定；訓練方式可以是內訓或外訓(參與相關公協會所舉辦之GMP作業教育訓練課程)。各公司及/或公協會亦可適時向藥學院所建議將新興生醫產品之課程需求納入教學課程。

6. 至於是否根據細胞治療產品特性修改藥師法中有關“監製藥師”之職責或在各產業之彈性適用等問題，在不違反PIC/S GMP原則下，將列入TFDA未來擬訂ATMPs GMP管理政策之參考或適時反應給法規主管單位。

10

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-2-4：

關於人員之資格，該以法規規範？還是各廠商經過風險評估自訂內規？

A：GMP相關從業人員之任用資格及其資格認可，應由各業者依據PIC/S GMP的有關要求及各工作崗位之工作性質等因素來確定，亦即應能勝任其所被指派之工作並須符合GMP之原則。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-1：

空調系統要有備份(備品)嗎？

A：空調系統須落實維護保養、定期檢點以確定正常運轉，一般不需備份。通常會根據空調廠商建議準備重要零組件之備品，例如送風系統的皮帶或培林等。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-2：

基改產品生產場所需有隔離措施，請問怎樣的隔離措施(例如：buffer room或air-lock)設計較能符合法規要求？

A：建議依產品特性，經風險評估來考量；操作生物危害物質於必要時或許須考量使用專用或自我圍堵作業場所設施。緩衝室可設計正壓或負壓或階梯式壓差以避免交叉污染。

13

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-3：

細胞治療產品之作業，若於開放式BSC之A級環境內執行，則其背景環境是否應為B級？

A：藥品生產用之開放式裝置或作業場的A級區之背景環境應為B級。

14

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-4：

關於跨級區潔淨室，例如CNC→C級區(秤量室)的設計，有什麼應該注意的事項？

A：跨級區(例如由CNC區進入C級區)潔淨室之氣鎖室(Air-lock)通常會增設一間pre-lock以降低污染風險；也要考量增大壓差(例如：一個級區壓差15 pa，則跨一級區原則上應為30 pa)。當然最好應經風險評估，且能證明各級區均能達到其環境條件。另外還要注意廠外服不得帶往B及C級更衣室的規定(PIC/S GMP Annex 1 第44條)。

15

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-5：

更衣室以矮櫃區分B/C級區時，其環境監控需用何者為準？是否直接區分監測？

A：以矮櫃區分B/C級區之更衣室，其B/C級區各應依所界訂的級區標準監測。潔淨室更衣室之設計請參見現行PIC/S GMP Annex 1第51條：更衣室應設計成氣鎖室，用來提供不同更衣階段之實體的隔離，以將防護裝之微生物及微粒污染減到最低。更衣室應以過濾的空氣有效地沖洗。在靜態時，更衣室最後階段之潔淨度應與將進入之潔淨區的潔淨度等級相同。進入與離開潔淨區，使用各自的更衣室有時是必要的。通常，洗手設備應只在更衣室的第一個階段提供。

16

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-6：

請問講師提到無菌試驗要在微生物實驗室操作，若要新設立實驗室，把B級區(無菌試驗在BSC內操作)設立為正壓區可以嗎？還是一定要在負壓區？

A：無菌試驗場所之環境條件應與生產場所者相同。建議以isolator來執行無菌試驗，如使用BSC或laminar flow，則其背景環境對外面應保持正壓。有害物質應於適合等級之BSC下或isolator內操作。

17

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-7：

依ISO14644-1(2015)所述，Sample location的數量不同於ISO14644(1995)，亦不同於ISO/DIS 14644(2010-2012)，若廠房已依ISO/DIS 14644完成驗證(Sample location多於ISO-14644(2015版)，是否還需依2015版做re-qualification?

A：空調系統之確效若已達到現行PIC/S GMP (含Annex 1)及Annex 1所對應之現行ISO 14644的規定，則應已符合要求。若未能達到前述規定，則建議做風險評估來決定再驗證的廣度及深度。

18

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-8：

放置在Grade C或Grade D環境下的Class100 BSC應以何種潔淨等級進行監控？

A：如果定義為Class 100的BSC，那就不論放在Grade C或Grade D背景環境，均應以Class 100來監控。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-9：

請問process validation之執行，於preclinical期，在未經GMP廠稽查通過的廠房施行(目前正prepare CTD文件)，是否可行？

A：廠房設施設備的驗證/確效在process validation之前即應完成，但不一定需先通過GMP 稽查通過。Process validation一般是在clinical之後才進行。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-10：

Process optimization應該在GMP環境進行，還是可以在一個不同的non-GMP環境中進行？

A：在GMP的環境中進行Process optimization有其困難性，而且也必須花費很多資源；但即使在實驗室作業，其環境也要盡可能的模仿潔淨室，讓一切的變更在管控的狀態下。但是最後的階段原則上應在真正的GMP環境中做測試。

21

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-11：

基因治療產品廠房查核的重點為何？如同一房間以時段切換處理不同來源的病毒載體需注意那些防止交叉污染措施？負壓圍堵設計涵蓋製程的範圍？

A：【法源依據】

1.PIC/S GMP Annex2 Part A

“12. Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at the point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or safety cabinets are used for aseptic processing of materials with particular risks (e.g. pathogens), they should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate grade. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate alarm settings.”

2. European Commission Consultation Document - Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products 4.2.3 (p.20)

“However, negative pressure in specific areas may be required in for containment reasons (e.g. when replication competent vectors or infectious materials are used). In such cases, the negative pressure areas should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate grade. ”

22

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

- 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-11：……

A：……

建議：基因治療產品廠房查核的重點與一般藥品相同，重點是要避免交叉污染。要注意清潔的方法與管控，如清潔確效的分析方法可偵測viral vector；另外人員的訓練也是重點，所有需要接觸操作的人，都應該對所有的步驟了解，堅持清理乾淨，生產線也要維持清潔；要加強標示的工作(labeling)，要有系統的標誌所有使用工具，製程中都要標示(In-process labels)，不是光針對最後一步；另外要有即時的确認(Real-time verification)，一個人工作，另一個人確認，確認的人要謹慎小心。負壓設計之考量是為了保護環境及操作人員，而不是產品。基因改造細胞或載體應隔離；處理不同載體的動線最好區隔，可接受在同一區但要有足夠的清潔。

在義大利約有14個經認可的(certified)基因治療產品GMP製造廠，專門生產基因載體的GMP製造廠約1-2個。在美國廠家很少，大多數是Phase 1學術研究，非合約製造廠。

23

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

- 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-12：

以closed system處理細胞產品，例如血袋執行離心、並無菌接合轉移到另一血袋屬最小操作，其處理場所背景要求之等級？當以Isolator/RABS/BSC/SUS (single use system) 操作ATMP產品的無菌製程時，其背景環境要求之等級？

A：【法源依據】

1. PIC/S GMP Annex 2: Scope

“For some types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) cell-based products) all manufacturing steps need to be conducted aseptically.”

2. European Commission Consultation Document - Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products 4.2.2a (p.16-17)

“Production in a closed system or in an isolator: a background clean area of D grade is acceptable.”

“Production in an open system: In general, when the product is exposed to the environment (e.g. working under laminar air flow), a critical clean area of grade A with a background clean area of grade B (or similarly controlled environment) is required.”

……

24

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-12：……

A：……

建議：當廠商宣稱使用密閉式系統(closed system)應提供確效證明。最小操作的背景環境，美國規範不超過ISO 8，在義大利若經確效的closed system可在Grade D。美國的作法，建議BSC背景環境為Grade C，但若是像CliniMACS細胞分選儀，可在ISO 8背景。在義大利，無菌操作係依據Annex 1規範“A級區進行操作，B級區之背景環境”，對於BSC或LFH這類開放式的操作台建議“A級區進行操作，C級區之背景環境”。

25

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-13：

ATMPs生產過程多不需要水系統，但annex 2規定使用密閉系統生產ATMPs，若使用密閉系統，且非single used，製造設備的清潔勢必離不開水及蒸氣系統(CIP/SIP)，專家們是否認為須為密閉系統的清潔與滅菌專門建造水系統與蒸汽系統？

A：【法源依據】PIC/S GMP Annex 2: Principle

“Specifications related to products (such as those in Pharmacopoeial monographs, Marketing Authorisation (MA), and Clinical Trial Authorisation (CTA)) will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile. For biological materials that cannot be sterilized (e.g. by filtration), processing must be conducted aseptically to minimise the introduction of contaminants. The application of appropriate environmental controls and monitoring and, wherever feasible, in-situ cleaning and sterilization systems together with the use of closed systems can significantly reduce the risk of accidental contamination and cross-contamination.”

……

26

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-3-13：……

A：……

建議：未見過使用WFI水系統，因大部分都不需要使用到水，可能使用到水的機會如水浴槽或vector僅需少量的水。建議盡量避免使用水系統，因為管理不易容易產生微生物污染，若需建造水系統與蒸氣系統應充分確效，並做好管理工作。

27

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-4-1：

請問COA是哪個階段的文件?是哪個部門的文件?

A：依「西藥藥品優良製造規範(PE 009)」第四章之「所需要的GMP文件(按類型)」章節：COA (Certification of Analysis)是分析證明書，是「提供關於產品或原物料樣品之檢驗結果的摘要，連同對所陳述之規格符合性的評估。」自外部取得之供應品(supplies)通常由供應商同時檢附其供應品之COA，並供進料驗收之核對，然後通常由品質管理部門併相關檔案保存。有客戶要求時，本公司亦應提供本公司產品之COA；通常該COA應由品質管理部門依既定程序製作並依公司權責規定核准後方可提供副本給客戶，正本通常由品質管理部門依公司文件管理規定保存。

28

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-5-1 :

- (1). 與一般小分子藥物或生物製劑產品相較，細胞治療產品之批量相對很小，尤其是自體移植產品之批量可能為單一數量；若以前者之「批」的定義套用於後者，是否不妥？
- (2). 細胞治療產品大量生產時，如何定義它的「批」？假如是同一批次生產，但細胞收取時間點有落差(例如:3hr)，是否仍可混合並視為同一批？

A :

29

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-5-1 :

A : 關於「批的定義」，可參照「西藥藥品優良製造規範(PE 009-10)」之「術語彙編」對於「批/批次(batch [or lot])」的定義：「經一個或一系列過程所處理過之界定數量的原料、包裝材料或產品，使其可被預期為均質的。(註：要完成製造的某些階段，可能需要把一批次分成幾個次批次，再將其合併在一起，以形成一個最終的均質批次。如為連續製造時，則該批次必須是具有表現其預期之均質性特徵所界定時間的生產量。)對於最終產品的管制，一批藥品是包含由相同的原料之初始質量所製成的劑型之全部單元，且已經經歷一個單一系列的製造操作或一個單一的滅菌操作，如在連續生產操作時，則是在一定期間所製造的全部單元。」此類問題建議列入TFDA未來擬訂ATMPs GMP管理政策之參考。

30

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-5-2：

0.5μm:微生物通常大於此size，那監測5μm的意義為何？

A：對於5 μm粒子之監控目的，請參見現行PIC/S GMP Annex 1第13條：

在A 級區及B 級區中， $\geq 5.0 \mu\text{m}$ 微粒濃度計數的監測具有特別的重要性，因為它對於失敗之早期檢測是一重要診斷工具。 $\geq 5.0 \mu\text{m}$ 微粒計數之偶爾顯示，可能係由於電子雜訊、迷光 (stray light)、偶合等所致之非真實計數 (false counts)。然而，連貫性或規則性的低計數，可能是一污染事件的指標，且應加以調查。該等事件可能指出HVAC 系統之早期異常、充填設備異常，或者，亦可能係在機器安裝及例行操作期間不良操作實務的徵兆。監測環境或設備有無常現象，如充填時偶而發生5.0μm微粒超過規格可能是設備或設施異常前兆。

31

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-5-3：

微生物監測單一計數中，其中一片超出規格，但是平均值是合格的，是否需以Action level來看待？

A：通常任何一片超出規格都應啟動調查，依調查結果再採取適當行動。

32

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-5-4：

製程作業提及"合適時"監測內毒素，何種情況為合適時？

A：因內毒素污染產品時不易去除，所以產品規格中有要求內毒素限量時，其所涉及的原料、水、製程中助劑等添加物、半製品等，均應監控內毒素。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-5-5：

終產品批次間應具有一致性，其API的生醫材料或原料，應為同一個lot或不同lot？

A：廠內宜制定原物料規格及驗收標準。如為不同lot，則除非經過充分混合，否則不易達到批次間的一致性。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-1：

人血來源細胞之原料為單一來源，如何做原料檢驗管制？

A：這可能須 Case by Case 處理，依自體來源或異體來源而定。可參考 Annex 2 Part B 之規定。另可參考衛生福利部於104年公告之「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」及「人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準」。

35

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-2：

生醫產品因批量小致檢驗量受限，所以其檢驗量應可減少？

A：應可經品質風險評估後做考量。

36

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-3：

依據GMP要求，原料必須檢驗合格後才可使用，但生醫產業目前對於這項規定之執行有很多困難，請問TFDA的看法？

A：這可能須以case by case來處理。諸如人體細胞組織物等細胞治療產品原料，在提出臨床試驗申請時即應檢附CMC資料，提供相關檢驗數據證明其品質；另外，若是製程用培養基，則建議使用醫藥級或藥典級的產品，廠商宜備有檢驗方法及驗收規格，若要減免檢驗項目或參考供應商COA驗收，則建議遵循品質風險評估原則搭配供應商稽核進行管理。

37

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-4：

無菌製劑之密封容器的溶出及析出試驗，是要以產品充填後測試嗎？或有替代方法？

A：應在選擇容器之階段即進行試驗。容器供應商通常會有相關資料可資參考運用。

38

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-5：

最終產品包材如需經test，則在preclinical時先初步test，real產品會有再修改，是否可行？

A：應該可以。與產品有接觸之直接包材對其相關產品的相容性，宜於研發階段即予研究並確定，爾後有所變更時，即進入變更管制處理。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-6：

QC放行監測項目中有關殘留、效價的檢測，無法如一般西藥or製劑定出，該如何處理？

A：建議自行開發或與主管機關討論。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-7：

請問保存原料及產品等資材的液態氮，其品質標準為何？

A：在歐洲，我們參照EP之氮氣個論的品質標準。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-8：

比較性 (Comparability) 實驗需要進行那些參數 (Parameter) 研究？

A：在理想的情況下，功能性的參數越多越好。早期的測試，我們一定會測試鑑別及純度 (identity and pure test)，但在產品放行的測試就著重在產品的安全性。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-9：

對於ATMP 檢驗方面的問題：

1. 如何定義ATMP的標準品？
2. 如何取得ATMP的標準品？
3. ATMP產品使用的細胞在專家們國家法規要求之日常檢驗項目包括那些？
4. 想請問專家在執行查核及執行臨床試驗過程，是否有遇到下列情形，可否分享其經驗：
 - (1). ATMP產品批量通常較小，無法依一般小分子產品之抽驗方法檢驗，該如何處理？
 - (2). ATMP產品之品質規格與檢驗方法中，諸如殘留物、效價等項目，無法如一般小分子產品予以訂定，該如何處理？

A：……

43

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-9：……

A：【法源依據】：「人類細胞治療產品查驗登記審查基準：第二章品質與製造管控」--“參考細胞標準品-細胞治療產品所訂定的製程中的管控和最終產品檢測規格可參照適合的參考細胞標準品。此參考細胞治療產品用於確保製程和測試方法的一致性，並且也驗證整個製造系統的適用性。參考細胞標準品的製備需有良好的控管，並且符合所有中間物和最終產品的檢測標準。此外，參考細胞治療產品需要詳細鑑別，以確認其具有一定效價、品質和安定性。若使用細胞庫系統時，當有更新細胞庫系統時，須進行一系列鑑別分析去比較更新前後的細胞庫之間是否有顯著差別。”

“製程相關不純物-應測試對人類細胞治療產品實施的純度，包括：製造時使用的胜肽、蛋白質及試劑，例如：細胞激素、生長因子、抗體及血清等殘留量的分析。”

“細胞治療產品的效價，可由臨床試驗結果來提供支持性證據，其應有細胞活性與臨床療效間的關連性。效價測試可以納入產品放行、安定性試驗和比較性試驗中…”

……

44

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

- 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-9 :

A :

建議：

1、2：一般ATMP並沒有golden standard for the public，也許在自己的廠裏或是公司裡有一個內部自用標準品(in house standard)。

3. ATMP產品之日常檢驗項目包括：

3-1. 美國:safety, identity, purity, stability, consistency

3-2. 歐洲:identity, purity (如endotoxin, Mycoplasma, sterility), quantity, stability, activity。

4. 從法規的角度來說是可以接受小量、減項的樣品測試，但廠商必須確效所有的過程。從廠商的角度來說，並不需要對每一批做測試，重點是身為一個廠商，你的信心程度應可以給病人安全並且有效的產品。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

- 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-10 :

在不同場所（如細胞處理工廠或醫院）處理ATMP之製程中使用到上市藥品（如注射用水、albumin、生理食鹽水等）的時候，都會執行抽樣檢驗嗎？還是會視情況（如在醫院端）採CoA驗收即可？是否可以減免檢驗項目？須留存對照樣品？

A :

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-10：……

A：【法源依據】

1. European Commission Consultation Document - Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products 7.2 (p.30)

“The ATMP manufacturer should verify compliance of the supplier’s materials with the agreed specifications. The level of supervision and further testing by the ATMP manufacturer should be proportionate to the risks posed by the individual materials. Reliance on the certificate of analysis of the supplier is acceptable if all the risks are duly understood and measures are put in place to eliminate the risks or mitigate them to an acceptable level (e.g. qualification of suppliers). For raw materials that are authorised as medicinal products (e.g. cytokines, human serum albumin, recombinant proteins) the certificate of analysis of the supplier is not required.”

……

47

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-10：……

A：

……

2. 人體細胞組織優良操作規範 捌、物料與試劑 “二十七 機構就受領供製造人體細胞組織物使用之物料與試劑，應建立及維持其進貨作業程序，並查核其是否符合規格，且於查核完成前，不得使用。”

建議：廠商須自行訂立收貨規格及風險管理制度，已上市藥品類別的原料不要求一定先測試再用，當對產品有疑慮時宜深入研究；同時應做好供應商管理，深入了解供應商供貨品質穩定度。是否留樣，視情況而定，不同產品會有不同考量。義大利的作法，在Phase 1不需測試，但仍視情況而定。

48

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-6-11：

短架儲產品（如24小時）是否仍須執行On-going stability？其實施的必要性為何？

A：【法源依據】European Commission Consultation Document - Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products 2.3.2 (p.9) “It may be justified to waive the on-going stability program for products with a very short shelf-life.”

建議：不需執行on-going stability，但廠商應該要能證明有比架儲期更長的穩定性。假設你說產品只有三個小時的穩定性，應能證明能夠在這樣確切的時間內讓病人獲得這個產品，就算是在同一棟建築物，距離很近，仍應證明操作人員不會延遲將產品正確的使用到病人身上。

49

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-8-1：

有關不良品回收，若以“西藥品”不良品之危害分級作依據，是否不適用？

A：1. 藥物回收之法源依據為「藥事法第80條」：

藥物有下列情形之一者，其製造或輸入之業者，應即通知醫療機構、藥局及藥商，並依規定期限回收市售品，連同庫存品一併依本法有關規定處理：

一、原領有許可證，經公告禁止製造或輸入。

二、經依法認定為偽藥、劣藥或禁藥。

三、經依法認定為不良醫療器材或未經核准而製造、輸入之醫療器材。

四、藥物製造工廠，經檢查發現其藥物確有損害使用者生命、身體或健康之事實，或有損害之虞。

五、製造、輸入藥物許可證未申請展延或不准展延。

六、包裝、標籤、仿單經核准變更登記。

七、其他經中央衛生主管機關公告應回收。

製造、輸入業者回收前項各款藥物時，醫療機構、藥局及藥商應予配合。

.....

50

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-8-1：……

A：……

2. 藥物回收之分級係依「藥物回收處理辦法第二條」：

「藥物回收作業，依回收藥物對人體健康之風險程度，分為下列三級：

第一級：(一). 本法第八十條第一項第二款偽藥、禁藥及第三款未經核准而製造、輸入之醫療器材。

(二). 本法第八十條第一項第四款確有損害使用者生命、身體或健康事實之藥物。

(三). 本法第八十條第一項第一款藥物、第二款劣藥、第三款不良醫療器材及第四款藥物，經中央衛生主管機關認定對使用者生命、身體或健康有發生重大損害之虞者。

第二級：前款第二目及第三目以外，本法第八十條第一項第一款藥物、第二款劣藥、第三款不良醫療器材及第四款藥物。

第三級：本法第八十條第一項第五款及第六款藥物。

3. 故「藥物回收處理辦法」之分級適用於新興生醫產品應無不妥。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-其他-1：

如何定義細胞治療產品之有效性？

A：細胞治療產品之有效性與安全性應由臨床試驗來決定。

GMP 是在細胞治療產品例行生產過程中，以品質管理手段，確保其不因製造過程導致產品完整性破壞或污染而影響其有效性與安全性。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-其他-2：

輸入 ATMP 產品是否會執行國外查廠？

A：如果是 PIC/S member 則原則上採書審，其他情況則會實際查廠。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-其他-3：

研究用藥品，EU 是規範於 Annex 13，那我國是規範於 GTP 或其他法規？

A：依 PIC/S GMP 規定，研究用藥品的製造(Manufacture of Investigational Medicinal Products)規範於 PIC/S GMP Annex 13。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-其他-4：

目前國內大多數細胞治療產品尚處於臨床試驗階段，其品質管理與製造管理以GMP為主要規範，請問哪一階段須實施GMP管理？

A：倘若人類細胞治療產品欲商品化，於申請查驗登記上市時，應依據食藥署公告之「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」中所述，其品質管理與製造管理應符合PIC/S GMP規範。

55

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-其他-5：

因為細胞治療產品每批次的數量有限(數十至數百公克等)，不應完全依小分子藥物(每批次數十萬至百萬產品)的標準，執行PIC/S GMP作業。

A：有關細胞治療產品之製造，應依PIC/S GMP規範執行，以確保產品之品質及安全，倘若在實際狀況可能有不適用的條文，業者應就實際狀況進行品質風險評估。現今之製藥產業應將品質風險管理概念導入品質保證系統，實施品質風險管理確有其必要性，以提升產品品質及其安全性。

56

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-其他-6：

為考量細胞治療產品未來外銷國際市場，須加速與國外業者溝通，故建議講義中之專有名詞能附上原文？

A：為避免英中翻譯之誤解，衛生福利部公告之「西藥藥品優良製造規範(PE 009)即以英中對照方式編輯」(該文件可自衛福部網站下載)。本系列課程講義中，屬該文件內容者，可參照該文件；非屬該文件內容者，爾後將盡量就容易混淆之字、詞(尤其是專有名詞)添附原(英)文。

57

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-其他-7：

對於細胞產品作架儲期打印，有困難度？

A：困難應是指細胞產品之直接容器很小，無法將產品所有標示內容打印上去。關於此類情況，可參照藥品查驗登記審查準則/第二章西藥/第一節通則/第二十條處理。

藥品查驗登記審查準則/第二章西藥/第一節通則/第二十條：

五、藥品外包裝及最小單位包裝（直接包材之包裝），應依本條規定，以中文及英文標示。但如受限於最小包裝之面積者，至少應標示中文品名及含量。下列品項之標示，得視為符合本款規定：

（一）單次使用之單支單盒包裝之注射劑，其外盒已載明中文者。

（二）以原包裝給藥或販售之藥品，於給藥或販售時不單獨將外盒拆開，其外盒已載明中文者。

（三）依中央衛生主管機關核定之藥品類別列屬「限由醫師使用」之製劑，其外盒已載明中文者。

六、下列品項，其外盒已載明中文者，最小單位包裝（直接包材之包裝）得僅標示中文品名或英文品名及含量，並視為符合前款規定：

（一）罕見疾病用藥。

（二）架儲條件特殊，須冷藏冷凍儲存之藥品。

（三）其他特殊狀況，須申請中央衛生主管機關認定之藥品。

58

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

- 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-其他-8：

細胞治療產品的製程紀錄不以西藥製藥的製程紀錄方式，當製程人員在潔淨室，Grade C、B、A等級實驗室中，無法將Paper帶入，要如何即時紀錄？

A：有多種替代方法，例如：購買市售可滅菌之紙筆帶入無菌作業區作即時記錄。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

- 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-其他-9：

SMF附件7 的水系統，因細胞治療產品對於水的使用，在製程上使用量不大，常會直接購入GMP無菌水，不見得會設置無菌水系統，所以是否不必列入附件？

A：為維持SMF之格式完整性並避免因為未列入附件7而不被了解是沒有水系統或是漏寫了水系統，所以建議若製程用水為外購，則於SMF之水系統內文敘明製程用水外購，無設置水系統。且於附件7「水系統圖示」上再予敘明。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

- 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-其他-10：

懇請衛福部特別考量，日本在2013年因有類似相同的問題，有特別修改藥劑法，針對在生醫治療的產品包括細胞治療訂了一個專章，希望衛福部可以盡快加快腳步進而針對細胞治療訂定符合合適的法規。

A：謝謝提供建議，將列入TFDA未來擬訂ATMPs GMP管理政策之參考。

61

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

- 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-其他-11：

請說明關於ATMPs “hospital exemption” 如何執行及其配套措施。

A：在義大利，Hospital Exemption係依據 Article 28 of Regulation(EC) 1394/2007。在歐盟中央標準法律之外有一些例外，主要是為了醫院的考量，舉例來說燒燙傷病患需要用到皮膚之特殊情形，針對一小部分並且緊急的案例，在這樣的情況下Hospital Exemption 是需要的。在歐洲目前的情況是交給各個國家自行決定，當案例發生在那個國家，就依當地的法規決定而且須在地生產在地使用(Produced and stayed in the state)。Hospital Exemption在義大利仍然是一個新的開始，這是一個非常冗長並且有政治性的議題，一切都還沒有正式，是一個進行中的討論，建議ATMPs產品從研發到上市採用相同標準較易通過審查。若採用Hospital Exemption，仍需通過查核，跨國使用應遵循EU規定並經當地圖查核取得GMP certificate，通常1年內曾接受查核就不再查。

在法規上的比較，美國並無相似Hospital Exemption的規定，雖然美國並未針對醫院製造ATMPs產品有特殊免除條款管理，仍需要查核以確保品質，唯一不同的重點是若屬醫療行為不一定需經過臨床試驗。然而在世界上其他國家確有類似規定，如德國的獨立小型公司通常會利用Hospital Exemption規定，在早期的臨床試驗用少數經費獲取大量產品基本資訊，例如當有數個不同ATMPs產品的組合時，則可在少數病人時獲得足夠的關鍵資訊以利篩選出適合產品，這樣的策略有利於小規模公司發展ATMPs產品。

就法規面而言，理論上研發及臨床到上市階段要採用相同標準，然而實際查核時，查核方式與範圍常會依照查核員對ATMPs的了解及觀點來決定查核關鍵點，至於醫院、公司生產ATMPs應有不同查核關鍵點，因為大部分附屬於醫院的實驗室製造ATMPs通常係為提供醫生醫療行為，但其製造若類似工業生產的行為，查核時就應採用相同於產業查核方式與關鍵點。

62

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A2-1：

針對Annex 2的問題：是否就專家們之實際經驗，舉例說明。

“44. Cell based medicinal products are often generated from a cell stock obtained from limited number of passages. In contrast with the two tiered system of Master and Working cell banks, the number of production runs from a cell stock is limited by the number of aliquots obtained after expansion and does not cover the entire life cycle of the product. Cell stock changes should be covered by a validation protocol.”

A：cell stock的繼代數有其限制，單一cell stock無法供應整個產品生命週期使用，所以會有需更換cell stock的情形，此更換cell stock的情形必須含括在確效計畫書中。細胞庫(cell banks)的混用，須注意會有因人種衍生的相容性問題。

63

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A11-1：

電腦確效部分：是否只需針對製程中監測數據之儀器？對於倉儲物料或中產品及終產品之管理軟體也需要嗎？

A：與GMP/GDP相關的電腦化系統原則上都要確效，可用品質風險評估來決定確效的廣度及深度。

64

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A11-2：

當使用電腦分析軟體進行分析時(例如endotoxin分析)，應該如何進行確效？能否以原廠定期的確效報告作為依據？還是一定要自行設計確效計畫？

A：電腦化系統的確效可參考電腦化系統確效作業指導手冊、PIC/S GMP Annex 11、及PIC/S公佈的相關電腦畫系統確效及/或管理等資料。應有自己的驗證或確效作業計畫書並予執行，原廠之驗證或確效報告應視為外來文件，應經審核消化整理並納入自己的確效報告，不可未經審核即照單全收。

65

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A11-3：

如果文件以電子化管理，則其軟體也須確效嗎？當無法執行確效時，能否以紙本管理為主，電子系統為輔，而不用執行確效？

A：電腦化文件管理系統應經確效以確保文件的正確性。不論採紙本文件/電子化文件之單軌制或雙軌制，都應能證明所有文件的正確性。

66

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A15-1：

在analytical method validation後補儀器calibration數據，是否可行？是否為變更管制？

A：原則上儀器應先經校正再執行驗證，然後才執行analytical method validation。如以未經校正及確效的儀器執行method validation則無從確認該method的有效性，要以變更管制來證明該method的有效性恐怕很困難。

67

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A15-2：

如果未執行清潔確效或有修改清潔方法(SOP)，則是否可於進行IND申請前(於CTD文件prepare期)後補清潔確效？

A：IND申請應不須檢附清潔方法確效資料。

68

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A15-3：

關於Annex 15第10.15條：「Where manual cleaning of equipment is performed, it is especially important that the effectiveness of the manual process should be confirmed at a justified frequency.」，請問如何confirm manual process之effectiveness？何謂“justified frequency”？

- A：1. 因為手工清潔，會因不同人、不同時間，而有不同的操作方式，產生清潔效果的差異。所以，手工清潔方法除了有SOP規範外，還要確認清潔效果，該清潔方法必須經過確效。
2. 因為清潔效果可能產生差異，所以要依平時清潔後的目視、或其他人以適當的方法（例如塗抹法）來確認差異的大小。另外，也可以評估每次生產之產品的品質（例如：impurities），來確認清潔差異。當差異較大時，需進行調查，調查後必須在CAPA中說明是否要調整再確效或清潔效果確認的頻率。此頻率的調整，稱為Justified frequency。

.....

69

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A15-3：.....

A：

.....

3. 以下為手工清潔（人工清潔）容易產生差異的因素：
- 清潔時使用的工具（海綿或不織布等等）（需現場察看）
 - 沖水時的壓力。（需現場察看）
 - 清洗或浸泡在清潔劑的時間。（可由清潔紀錄察看）
 - 使用後至清潔的時間。（可由清潔紀錄察看）
 - 清潔劑配製（稀釋）的方法與濃度。（可由配製紀錄察看）
 - 清潔劑配製後放置的時間。（可由配製紀錄或標示察看）
4. 上述的因素，建議由第三單位（例如QA人員），來觀察與審核紀錄。當發現有不同時，即進行調查，從調查結果（報告）來確定再確認的頻率。

70

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A15-4：

Autoclave再確效，是否需額外對於空載形式進行(內部無放入任何物品)，能否使用滿載形式+BI來進行再確效即可？

A：如果是定期性再確效，則原則上應執行完整再確效；如果是因變更所致的再確效，則應經適當的評估來決定再確效的廣度及深度。

71

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A19-1：

細胞治療產品中對應到PIC/S 附則19內容，細胞治療產品的原料是以細胞或組織作為細胞治療產品原料來源，請問是否還需要留樣？

A：留樣之目的是於必要時可供檢驗或核對或追溯等用途，可做為責任歸屬判定等依據。原則上所有與產品品質相關之原物料與最終產品及必要的中間產品均應留樣，惟特殊情況應可例外處理。鑒於ATMPs之產品的特殊性質，其留樣量將與國外稽查員討論，並列入TFDA未來擬訂ATMPs GMP管理政策之參考。

72

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A19-2：

細胞治療產品生產過程中的MCB、WCB就對照和留存樣本的要求是否定義為半成品呢？還是有其他定義？

A：MCB、WCB應定義為製程中的“原料”。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A19-3：

關於對照樣品、留存管理，原料/半成品/中間產品儲存期限為產品放行後至少兩年；請問若產品每批共產生300單位，放行後兩年是指當第300個單位的產品放行後起算兩年嗎？

A：對於ATMPs留樣保存期限，「若產品每批共產生300單位，放行後兩年是指當第300個單位的產品放行後起算兩年嗎？」，產品批次放行係以「批」為單位，亦即該300單位集合之完整「批」同時做批次核定及放行，不是每一個單位分別放行。「放行」與「出貨」不同，「放行」之後存放成品倉庫內，可一次或分次出貨。

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A19-4：

PIC/S附則19之「4. 對照樣品與留存樣品」的量中有說到“對照樣品應有足夠數量，至少在兩種時機...”請問所謂兩種時機明確的說明是哪兩種呢？

A：對於PIC/S附則19之「4. 對照樣品與留存樣品」提及之「對照樣品應有足夠數量，至少在兩種時機...」，其原文為「The reference sample should be of sufficient size to permit the carrying out, on, at least, two occasions, of the full analytical controls on the batch in accordance with the Marketing Authorisation File which has been assessed and approved by the relevant Competent Authority / Authorities.」。意指對照樣品至少可供兩次依產品銷售許可所訂之全項目檢驗之所需。

75

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A19-5：

ATMP 批量通常都很小，留樣確有困難，該如何因應？

A：應以 Annex 19 第 4.1 條為處理原則，必要時 Case by case 處理。

第一次專家小組討論會：三：相較於一般藥品，細胞產品相對珍貴且批量都很小無法增大批量，要如何處理留樣問題？

結論：藥品之留樣在 PIC/S GMP Annex 19 中有詳細的規定，爾後訓練課程中會安排該 Annex 的解說。鑒於ATMPs之批量等實務上的困難，其留樣問題將再收集有關資料並透過與國外稽查員討論，在不違反PIC/S GMP原則下，於TFDA未來擬訂 ATMPs GMP 管理政策時酌情調適。

76

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A19-6：

相較於一般藥品，細胞產品相對珍貴且批量都很小無法增大批量，要如何處理留樣問題？

A：藥品之留樣在PIC/S GMP Annex 19中有詳細的規定，爾後訓練課程中會安排該Annex的解說。鑒於ATMPs之批量等實務上的困難，其留樣問題將再收集有關資料並透過與國外稽查員討論，在不違反PIC/S GMP原則下，於TFDA未來擬訂ATMPs GMP管理政策時酌情調適。

77

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A19-7：

細胞治療產品的產品量很少且取得與保存均不易，無法像小分子藥品保留對照樣品與留存樣品，該如何執行？

A：可參考其他先進國家作法。應可依據產品特性case by case處理，對於執行上有困難的場合，可在研發階段執行更多試驗與評估，以提供科學證據作為正式上市後之留樣品檢驗減免的依據。TFDA擬將此議題於10月份國際研討會時諮詢國外專家，以研擬技術指引供國內業界參考。

78

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A19-8：

細胞產品是否須留樣？

A：留樣是必要的。雖然留存樣品(Retention sample)的使用很有限，但在你的產品有疑問的時候，可以重複測試以確定你產品的品質。

有時候問題在於產品是新鮮的(Fresh)，但留存樣品是冷凍儲存的；此種情況，廠商有責任證明這個留存樣品可以代表你的產品。

79

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A19-9：

對於ATMP留樣之問題：

1. ATMP產品通常比一般小分子藥品相對珍貴、批量都很小(甚或單一數量)且保存不易，應如何處理留樣問題？
2. ATMP產品的原料來源是細胞或組織，請問是否還需要留樣？
3. 細胞治療產品Shelf life只有幾天甚或幾小時，是否仍須留樣？如須留樣，則應如何處理？
4. 自體細胞治療產品需要留樣嗎？

A：……

80

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 105年「推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫」Q&A

Q-105-A19-9：……

A：【法源依據】PIC/S GMP Annex 2 Part A：“69. Certain types of cells (e.g. autologous cells used in ATMPs) may be available in limited quantities and, where allowed in the MA or CTA, a modified testing and sample retention strategy may be developed and documented.”

建議：ATMP產品是否需留樣，視情況而定。建議保存樣品從開始到最後越多越好，這個目的是要避免爭議、保護自己，比如當你的客人來質疑你的產品時，你永遠都可以去做各種比較和測試，去證明原本的目的和性質，要是沒有保留任何細胞，就可能會有風險。鼓勵能留儘量留，可以採取保留較少細胞或上清液或洗下來的溶液作為輔助方案，這些都是產品的歷史，未來隨著科技進步也許會有不一樣的結果。

81

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 106年「新興生醫產品GMP訓練活動」(1)、(2) Q&A

Q-106-(1)、(2)-1：

SMF之附件，如何有個別的生效日期？是將附件各自獨立成單一文件嗎？

A：是的。SMF 製作說明提及“Each Appendix can have an individual effective date, allowing for independent updating”，應是可將某些變更較頻繁的附件獨立成為個別單一文件；當該附件有所變更時，僅變更該附件即可(如果該附件沒有獨立成個別文件，則該附件變更時，勢必變更整本SMF之文件版次、核准人員及日期、生效日期等資料)。

雖然各附件可獨立成個別文件，但就文件管理(包含使用)來說，SMF應包含這些附件：可在SMF目錄中涵蓋這些附件(及其文件編號)；至於這些附件的內容，則可將其影本放入SMF內，或以交互參照方式呈現(以利必要時可檢索取得)。

82

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 106年「新興生醫產品GMP訓練活動」(1)、(2) Q&A

Q-106-(1)、(2)-2：

關於細胞產品法規參照，什麼時候參照ICH，什麼時候需要參照USP？

A：都可以參照，只要這些法規或藥典有細胞產品適用的內容。基本上這些規範建議的一致性很高，由於細胞產品相關法規並不算多，建議都可以參閱。ICH與USP較為不同的是，USP有試驗方法之步驟而ICH沒有。

83

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 106年「新興生醫產品GMP訓練活動」(1)、(2) Q&A

Q-106-(1)、(2)-3：

有關細胞治療細胞產品量過少，不利檢測之問題，尤其自體細胞治療，最終分化之細胞，產品可能於檢測過程中耗盡之配套措施？

A：不知問題中之細胞產品製程與屬性為何，但以目前細胞產品管理制度而言，申請者應提供檢測結果說明產品品質，因此恐無配套措施，申請者應盡量得到足夠數量進行檢測。

84

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 106年「新興生醫產品GMP訓練活動」(1)、(2) Q&A

Q-106-(1)、(2)-4：

本公司開發cell isolation的試劑，請問此試劑：(1). 是否需要符合GMP生產?(內銷和外銷) (2). 是否也需準備CMC (module 3)文件備查? (內銷和外銷)

A：如果是細胞產品製備過程中使用之試劑，應盡量符合GMP製造，檢驗成績書應包含符合藥典分析方法之足夠品質檢測，特別是內毒素、無菌性、病毒安全性等等。就細胞治療案件審查資料而言，目前並不需要試劑之module 3，但可能視情形要求提供製造相關資料。

85

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 106年「新興生醫產品GMP訓練活動」(1)、(2) Q&A

Q-106-(1)、(2)-5：

請問“細胞繼代數”是指Subculture的次數，還是cell複製的次數?

A：一般是指細胞subculture的次數。

86

(106)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫 -新興生醫產品GMP符合性訓練活動(7)、(8)

◆細胞治療產品製造常見GMP議題探討

• 106年「新興生醫產品GMP訓練活動」(3)、(4) Q&A &A

Q-106-(3)、(4)-1：

請問設備沒printer，可以照相方式當作raw data之紀錄？

A：非電腦化設備應該可以。如屬電腦化設備，照相恐無法保存metadata。(考量數據完整性之要求)